

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
15. Januar 2004 (15.01.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/004736 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 31/53,
A61P 9/04, 17/06, 27/06, 9/12

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/006611

(22) Internationales Anmeldedatum:
24. Juni 2003 (24.06.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 29 778.9 3. Juli 2002 (03.07.2002) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): BAYER HEALTHCARE AG [DE/DE]; 51368 Lev-
erkusen (DE).

(72) Erfinder: NIEWÖHNER, Ulrich (verstorben).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HANING, Helmut
[DE/DE]; Pahlkestrasse 17, 42115 Wuppertal (DE).
BISCHOFF, Erwin [DE/DE]; Pahlkestr. 73, 42115
Wuppertal (DE). NIEWÖHNER, Maria [DE/DE];
Gartenstrasse 3, 42929 Wermelskirchen (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER HEALTHCARE AG;
Law and Patents, Patents and Licensing, 51368 Leverkusen
(DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT,
RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT,
TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärung gemäß Regel 4.17:

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu
beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die
folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,
NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU,
ZA, ZM, ZW, ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ,
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ,
BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT,
BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: NOVEL USE OF IMIDAZOTRIAZINONES

(54) Bezeichnung: NEUE VERWENDUNG VON IMIDAZOTRIAZINONEN

(57) Abstract: The invention relates to novel uses of imidazo[1,2,4]triazinones for producing a medicament for the treatment and/or prophylaxis of coronary cardiopathy, heart failure, pulmonary hypertension, bladder complaints, prostatic hyperplasia, nitrate-induced tolerance, or diseases of the eye, such as glaucoma, for the treatment or prophylaxis of central, retinal or posterior ciliary artery occlusion, central retinal vein occlusion, optical neuropathy, such as anterior ischaemic optical neuropathy and glaucomatous optical neuropathy, in addition to macular degeneration, diabetes, in particular diabetic gastroparesis, for the treatment of dysperistalsis of the stomach and oesophagus, female infertility, premature contractions, pre-eclampsia, alopecia, psoriasis associated with renal syndrome, cystic fibrosis, cancer and for improving cognition, powers of concentration, learning skills or hypermnnesia, in particular if the disorder is a symptom of dementia.

(57) Zusammenfassung: Die Anmeldung betrifft neue Verwendungen von Imidazo[1,2,4]triazinonen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von koronarer Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, pulmonalem Bluthochdruck, Blasenerkrankungen, Prostatahyperplasie, Nitrat-induzierte Toleranz, Augenerkrankungen wie Glaucom, zur Behandlung oder Prophylaxe von zentraler retinaler oder posteriorer ciliarer Arterienokklusion, zentraler retinaler Venenokklusion, optischer Neuropathie wie anteriorer ischämischer optischer Neuropathie und glaukomatöser optischer Neuropathie, sowie von makulärer Degeneration, Diabetes, insbesondere der diabetischen Gastroparese, zur Behandlung von Störungen der Peristaltik von Magen und Speiseröhre, weiblicher Infertilität, vorzeitigen Wehen, Praeeklampsie, Alopecia, Psoriasis dem renalen Syndrom, zystischer Fibrose, Krebs, zur Verbesserung der Wahrnehmung, zur Verbesserung der Konzentrationsleistung, zur Verbesserung der Lern- und/oder Gedächtnisleistung, insbesondere wenn die Störung eine Folge von Demenz ist.



IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE,
SN, TD, TG)

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Neue Verwendung von Imidazotriazinonen

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von bekannten Imidazotriazinonen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von koronarer Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, pulmonalem Bluthochdruck, Blasenkrankungen, Prostatahyperplasie, Nitrat-induzierte Toleranz, Augenerkrankungen wie Glaucom, zur Behandlung oder Prophylaxe von zentraler retinaler oder posteriorer ciliarer Arterienokklusion, zentraler retinaler Venenokklusion, optischer Neuropathie wie anteriorer ischaemischer optischer Neuropathie und glaukomatoeser optischer Neuropathie, sowie von makulaerer Degeneration, Diabetes, insbesondere der diabetischen Gastroparese, zur Behandlung von Störungen der Peristaltik von Magen und Speiseröhre, weiblicher Infertilität, vorzeitigen Wehen, Praeeklampsie, Alopecia, Psoriasis dem renalen Syndrom, zystischer Fibrose, Krebs, zur Verbesserung der Wahrnehmung, zur Verbesserung der Konzentrationsleistung, zur Verbesserung der Lern- und/oder Gedächtnisleistung, insbesondere wenn die Störung eine Folge von Demenz ist.

Imidazotriazinone werden in der WO-A-01/64677 beschrieben, die dort offenbarten Verbindungen eignen sich für die Behandlung der erektilen Dysfunktion.

In der Offenlegungsschrift DE-OS 2811780 sind Imidazotriazine als Bronchodilatoren mit spasmolytischer Aktivität und Hemmaktivität gegen cyclisches Adenosinmonophosphat metabolisierende Phosphodiesterasen (cAMP-PDE's, gemäß der Nomenklatur nach Beavo auch als PDE III und PDE IV bezeichnet) beschrieben. Eine Hemmwirkung gegen cyclisches Guanosinmonophosphat metabolisierende Phosphodiesterasen [cGMP-PDE's, gemäß der Nomenklatur nach Beavo und Reifsnnyder (Trends in Pharmacol. Sci. 11, 150-155, 1990) auch als PDE I, PDE II und PDE V bezeichnet] ist nicht beschrieben. Weiterhin werden Imidazotriazinone in der FR-22 13 058, der CH-59 46 71, der DE-22 55 172, der DE-23 64 076 und der EP-000 9384 beschrieben, die in der 2-Position keinen substituierten Arylrest

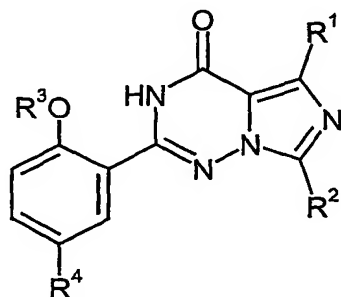
besitzen, und ebenfalls als Bronchodilatoren mit cAMP-PDE inhibitorischer Wirkung beschrieben werden.

In der WO-A-99/24433 werden ebenfalls Imidazotriazinone als cGMP-metabolisierende Phosphodiesterase-Inhibitoren beschrieben, die jedoch in para-Position zur Alkoxygruppe im Phenylring zwingend eine Sulfonamidgruppe umfassen.

Ein Anstieg der cGMP-Konzentration kann zu heilsamen, antiaggregatorischen, antithrombotischen, antiproliferativen, antivasospastischen, vasodilatierenden, natriuretischen und diuretischen Effekten führen. Es kann die Kurz- oder Langzeitmodulation der vaskulären und kardialen Inotropie, den Herzrhythmus und die kardiale Erregungsleitung beeinflussen (J. C. Stoclet, T. Keravis, N. Komasa and C. Kugnier, Exp. Opin. Invest. Drugs (1995), 4 (11), 1081-1100).

Die relaxierende Wirkung auf die glatte Muskulatur führt zu einer heilsamen Verbesserung der Microzirkulation in Geweben, die cGMP metabolisierende Phosphodiesterasen beinhalten.

Es wurde nun gefunden, dass sich die Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



(I),

in welcher

R¹ für (C₁-C₆)-Alkyl steht,

R² für (C₃-C₈)-Cycloalkyl oder (C₁-C₁₂)-Alkyl steht,

R³ für (C₁-C₆)-Alkyl steht,

R⁴ für einen Rest der Formeln

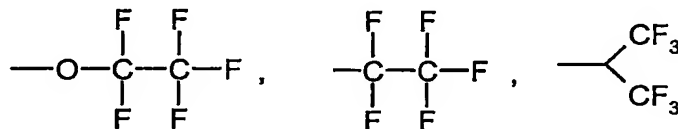
5



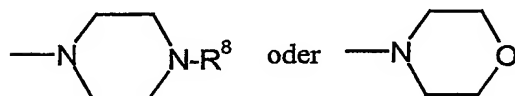
worin

10

R⁵, R⁶ und R⁷ gleich oder verschieden sind und Vinyl oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Trifluormethyl, Halogen, (C₁-C₆)-Alkoxy oder durch Reste der Formeln



substituiert ist,



15

worin

R⁸ Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet,

20

oder

R⁵, R⁶ und/oder R⁷ (C₆-C₁₂)-Aryl bedeuten, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Cyano, Carboxyl, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Alkoxy substituiert ist

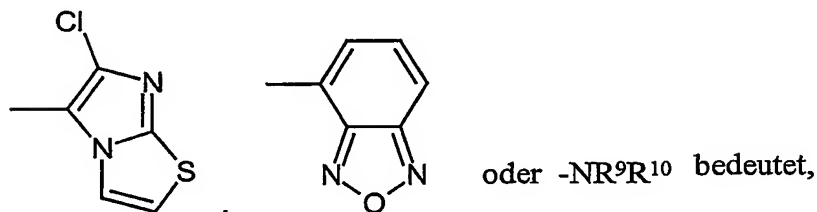
25

oder

R^5 Chinolyl oder einen 5- bis 6-gliedrigen, aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet, der gegebenenfalls, im Fall einer N-Funktion auch über diese, bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Halogen oder (C_1 - C_6)-Alkyl substituiert sein kann

oder

R^5 einen Rest der Formeln

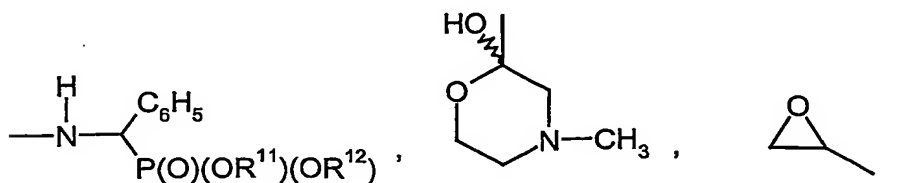


worin

R^9 und R^{10} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C_1 - C_6)-Alkyl oder Phenyl bedeuten,

oder

R^4 für Carboxyl oder für einen Rest der Formeln



-CO-R¹³ oder -O-R¹⁴ steht,

worin

5 R¹¹ und R¹² gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeuten,

R¹³ (C₁-C₆)-Alkyl bedeutet,

10 R¹⁴ (C₁-C₆)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Hydroxy, Phenyl oder durch einen Rest der Formel -NR¹⁵R¹⁶ substituiert ist,

worin

15

R¹⁵ und R¹⁶ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder (C₁-C₄)-Alkyl, das seinerseits durch Phenyl substituiert sein kann, bedeuten,

oder

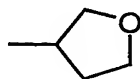
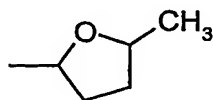
20

R⁴ für einen Rest der Formel -NH-CO-NR¹⁷R¹⁸ steht,

worin

25

R¹⁷ und R¹⁸ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy oder durch einen Rest der Formeln



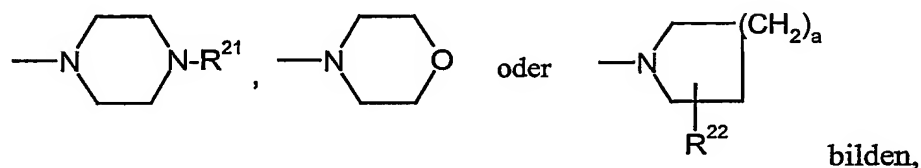
oder -NR¹⁹R²⁰ substituiert ist,

worin

R^{19} und R^{20} gleich oder verschiedene sind und Wasserstoff, Phenyl
oder (C_1-C_6) -Alkyl bedeuten

oder

R^{17} und R^{18} gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind,
einen heterocyclischen Ring der Formeln



worin

R^{21} Wasserstoff oder (C_1-C_6) -Alkyl bedeutet,

a entweder 1 oder 2 bedeutet,

R^{22} Hydroxy oder (C_1-C_6) -Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls
durch Hydroxy substituiert ist,

oder

R^{17} und/oder R^{18} (C_6-C_{12}) -Aryl bedeuten, das gegebenenfalls durch Halo-
gen, Trifluorethyl oder durch $-\text{SCF}_3$ substituiert ist

oder

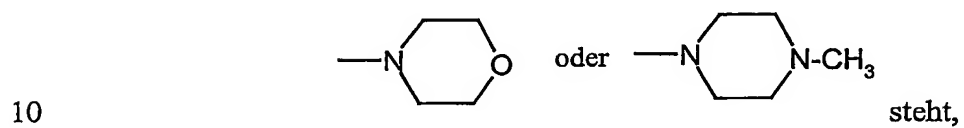
R^{17} Wasserstoff bedeutet und

R^{18} einen Rest der Formel $-\text{SO}_2-\text{R}^{23}$ bedeutet,

worin

5 R^{23} ($\text{C}_1\text{-C}_6$)-Alkyl oder ($\text{C}_6\text{-C}_{12}$)-Aryl bedeutet, das gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist,

oder für einen Rest der Formeln



oder

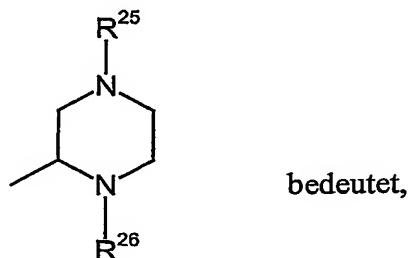
R^4 für einen Rest der Formel

15

$-\text{NH-CO-R}^{24}$ steht,

worin

20 R^{24} einen Rest der Formel



worin

25

R^{25} und R^{26} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl oder (C_1-C_6) -Alkoxycarbonyl bedeuten,

oder

5

R^{24} (C_1-C_6) -Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls durch (C_6-C_{12}) -Aryl substituiert ist, das seinerseits durch Hydroxy oder (C_1-C_6) -Alkoxy substituiert sein kann oder

10

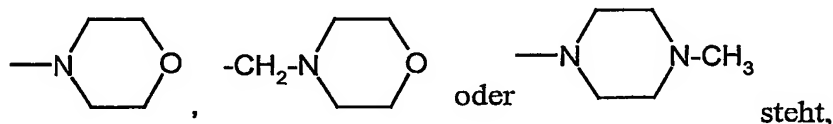
(C_1-C_6) -Alkyl gegebenenfalls durch einen Rest der Formel $-(SO_2)_b-R^{27}$ substituiert ist,

worin

15

b entweder 0 oder 1 ist und

R^{27} für einen Rest der Formeln



20

oder

25

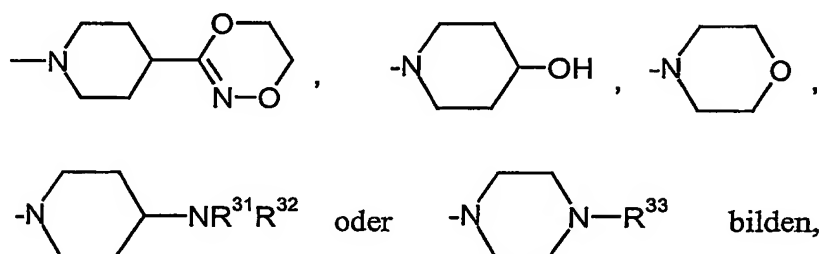
R^4 für (C_1-C_{12}) -Alkyl steht, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Hydroxy, Azid, Phenyl oder durch Reste der Formeln $-NR^{28}R^{29}$, $-O-CO-R^{30}$ oder $-P(O)\{O-[(C_1-C_6)\text{-Alkyl}]\}_2$ substituiert ist,

worin

R^{28} und R^{29} gleich oder verschieden sind, Wasserstoff, Phenyl oder (C_1-C_6) -Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy, (C_1-C_6) -Alkoxy oder Phenyl substituiert ist,

5 oder

R^{28} und R^{29} gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring der Formeln



10

worin

R^{31} und R^{32} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C_1-C_6) -Alkyl bedeuten

15

R^{33} (C_1-C_6) -Alkyl, Benzyl, (C_1-C_6) -Alkoxycarbonyl, (C_1-C_6) -Alkylcarbonyl, Carboxyl, Pyridyl, Pyrimidyl oder Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch (C_1-C_6) -Alkoxy substituiert ist,

20

und

R^{30} (C_1-C_6) -Alkyl bedeutet,

25

oder

(C₁-C₁₂)-Alkyl gegebenenfalls durch Triazolyl substituiert ist, das seinerseits bis zu 2-fach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Phenyl, Tetrahydrofuran-yl, Tetrahydropyran-yl, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl oder durch (C₁-C₆)-Alkyl substituiert sein kann, wobei letzteres gegebenenfalls durch Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy oder durch einen Rest der Formeln NR³⁴R³⁵ oder -O-CO-R³⁶ substituiert sein kann,

worin

R³⁴ und R³⁵ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeuten,

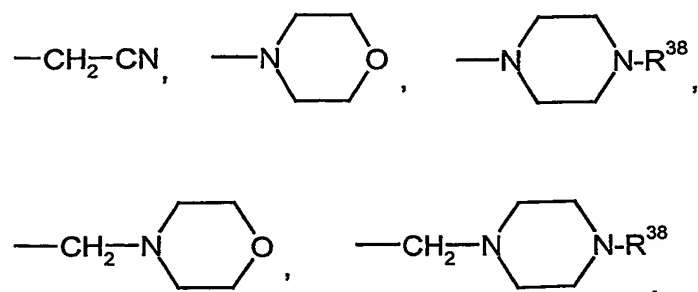
R³⁶ (C₁-C₆)-Alkyl bedeutet,

oder

R⁴ für einen Rest der Formel -CO-R³⁷ steht,

worin

R³⁷ für einen Rest der Formeln



-(CH₂)_c-NR³⁹R⁴⁰ oder -CH₂-P(O)(OR⁴¹)(OR⁴²) steht,

worin

R³⁸ Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeutet,

5 c entweder 0 oder 1 bedeutet,

R³⁹ und R⁴⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

10

R⁴¹ und R⁴² gleich oder verschieden sind und (C₁-C₆)-Alkyl bedeuten,

oder

15

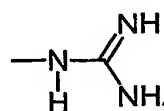
R⁴ für einen 5-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht, der im Falle einer N-Funktion auch über diese, gegebenenfalls insgesamt bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Trifluormethyl oder durch Phenyl substituiert ist, das seinerseits ein- oder
20 mehrfach durch Halogen oder Trifluormethyl substituiert sein kann,

20

und/oder gegebenenfalls durch (C₃-C₆)-Cycloalkyl, Pyrrol oder durch (C₁-C₁₂)-Alkyl substituiert ist, das seinerseits durch Cyano, Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Amino oder durch Phenyl oder
25 Nitro-substituiertes Phenyl substituiert sein kann,

25

und/oder gegebenenfalls durch -NR⁴³R⁴⁴, -NH-CO-CO-R⁴⁵, -NH-CO-R⁴⁶,

-NH-CO-CH₂-R⁴⁷, -CO-R⁴⁸ oder  substituiert sein kann,

30

worin

R⁴³ und R⁴⁴ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Benzyl, (C₁-C₆)-Alkyl oder Phenyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Halogen oder Trifluormethyl substituiert ist,

5

R⁴⁵ (C₁-C₆)-Alkoxy bedeutet,

R⁴⁶ (C₁-C₆)-Alkyl oder Phenyl bedeutet,

10

R⁴⁷ Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy oder einen Rest der Formel -O-CO-R⁴⁹ bedeutet,

worin

15

R⁴⁹ (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet

R⁴⁸ einen Rest der Formel -CH₂-CN oder Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethyl oder (C₁-C₆)-Alkoxy substituiert ist,

20

und deren Salze, Tautomeren, N-Oxide, Prodrugs und Hydrate sowie isomere Formen,

25

auch zur Herstellung von Arzneimitteln eignen, die zur Behandlung von und/oder Prophylaxe von koronarer Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, pulmonalem Bluthochdruck, Blasenerkrankungen, Prostatahyperplasie, Nitrat-induzierte Toleranz, Augenerkrankungen wie Glaucom, zur Behandlung oder Prophylaxe von zentraler retinaler oder posteriorer cilliarer Arterienokklusion, zentraler retinaler Venenokklusion, optischer Neuropathie wie anteriorer ischaemischer optischer Neuropathie und glaukomatoeser optischer Neuropathie, sowie von makulaerer Degeneration, Diabetes, insbesondere der diabetischen Gastroparese, zur Behandlung von Stö-

30

runge n der Peristaltik von Magen und Speiseröhre, weiblicher Infertilität, vorzeitigen Wehen, Praeeklampsie, Alopecia, Psoriasis dem renalen Syndrom, zystischer Fibrose, Krebs, zur Verbesserung der Wahrnehmung, zur Verbesserung der Konzentrationsleistung, zur Verbesserung der Lern- und/oder Gedächtnisleistung, insbesondere wenn die Störung eine Folge von Demenz ist, eingesetzt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können in Abhängigkeit von dem Substitutionsmuster in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere) oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren als auch deren jeweilige Mischungen. Die Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise in die stereoisomeren einheitlichen Bestandteile trennen.

Weiterhin können bestimmte Verbindungen der allgemeinen Formel (I) in tautomeren Formen vorliegen. Dies ist dem Fachmann bekannt, und derartige Verbindungen sind ebenfalls vom Umfang der Erfindung umfasst.

Physiologisch unbedenkliche, d. h. pharmazeutisch verträgliche Salze können Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen mit anorganischen oder organischen Säuren sein. Bevorzugt werden Salze mit anorganischen Säuren wie beispielsweise Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure oder Schwefelsäure, oder Salze mit organischen Carbon- oder Sulfonsäuren wie beispielsweise Essigsäure, Propionsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Benzoesäure, oder Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Toluolsulfonsäure oder Naphthalindisulfonsäure.

Als pharmazeutisch verträgliche Salze können auch Salze mit üblichen Basen genannt werden, wie beispielsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- oder Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- oder Magnesiumsalze) oder Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen wie beispielsweise Diethylamin, Triethyl-

amin, Ethyldiisopropylamin, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydro-abietylamin oder Methylpiperidin.

Als „Hydrate“ werden erfindungsgemäß solche Formen der Verbindungen der obigen
5 allgemeinen Formel (I) bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Hydratation mit Wasser eine Molekül-Verbindung (Solvat) bilden. In den Hydraten sind die Wassermoleküle nebenvalent durch zwischenmolekulare Kräfte, insbesondere Wasserstoff-Brückenbindungen angelagert. Feste Hydrate enthalten Wasser als sogenannte Kristall-Wasser in stöchiometrischen Verhältnissen, wobei die Wasser-
10 moleküle hinsichtlich ihres Bindungszustands nicht gleichwertig sein müssen. Beispiele für Hydrate sind Sesquihydrate, Monohydrate, Dihydrate oder Trihydrate. Gleichmaßen kommen auch die Hydrate von Salzen der erfindungsgemäßen Verbindungen in Betracht.

Als „Prodrugs“ werden erfindungsgemäß solche Formen der Verbindungen der obigen
15 allgemeinen Formel (I) bezeichnet, welche selbst biologisch aktiv oder inaktiv sein können, jedoch in die entsprechende biologisch aktive Form überführt werden können (beispielsweise metabolisch, solvolytisch oder auf andere Weise).

20 (C₁-C₁₂)-Alkyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Alkylgruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z.B. (C₁-C₆)-Alkyl und (C₁-C₄)-Alkyl ab. Im allgemeinen gilt, dass
25 (C₁-C₄)-Alkyl bevorzugt ist.

(C₃-C₈)-Cycloalkyl steht für einen cyclischen Alkylrest mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder Cyclooctyl. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Cycloalkylgruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z.B.
30 (C₃-C₅)-Cycloalkyl ab. Bevorzugt sind Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl.

(C₁-C₆)-Alkoxy steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, Isobutoxy, tert.-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Alkoxygruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z.B. (C₁-C₃)-Alkoxy und (C₁-C₄)-Alkoxy ab. Im allgemeinen gilt, dass (C₁-C₄)-Alkoxy bevorzugt ist.

Aus dieser Definition leitet sich auch die Bedeutung des entsprechenden Bestandteils anderer komplexerer Substituenten ab wie z. B. Alkoxycarbonyl.

(C₆-C₁₂)-Aryl steht für einen aromatischen Rest mit 6 bis 12 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Phenyl und Naphthyl.

5- bis 6-gliedriger, aromatischer oder gesättigter Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht entweder für einen Heteroaromaten, der über ein Ringkohlenstoffatom des Heteroaromaten, gegebenenfalls auch über ein Ringstickstoffatom des Heteroaromaten, verknüpft ist; beispielsweise seien genannt: Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl oder Isoxazolyl, wobei Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Furyl und Thienyl bevorzugt sind, oder für einen gesättigten Heterocyclus, der über ein Ringkohlenstoffatom oder ein Ringstickstoffatom verknüpft ist, oder für einen (C₅-C₆)-Cycloalkylrest, wie oben definiert; beispielsweise seien genannt: Tetrahydrofuryl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl wobei Piperidinyl, Morpholinyl und Pyrrolidinyl bevorzugt sind.

Bevorzugt ist die erfindungsgemäße Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

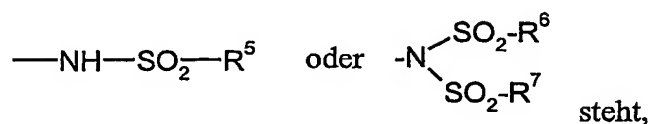
in welcher

R¹ für (C₁-C₄)-Alkyl steht,

R² für Cyclopentyl, Cycloheptyl oder (C₁-C₁₀)-Alkyl steht,

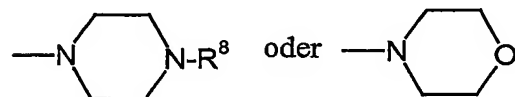
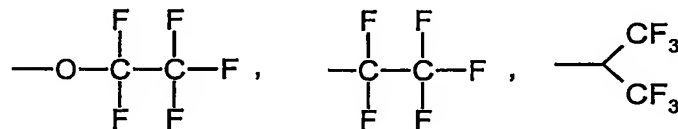
R³ für (C₁-C₄)-Alkyl steht,

R⁴ für einen Rest der Formeln



worin

R⁵, R⁶ und R⁷ gleich oder verschieden sind und Vinyl oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Trifluormethyl, Chlor, (C₁-C₄)-Alkoxy oder durch Reste der Formeln



substituiert ist,

worin

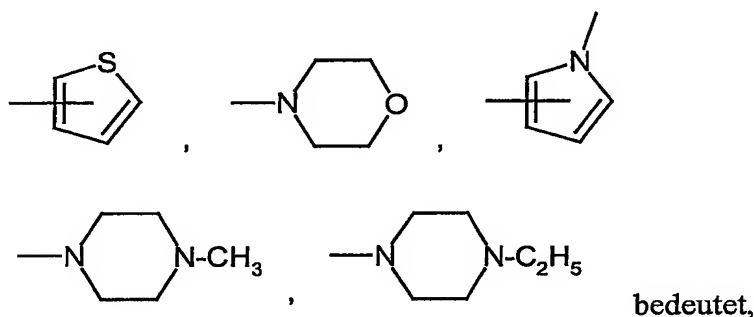
R⁸ Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeutet,

oder

R^5 , R^6 und/oder R^7 Phenyl bedeuten, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Cyano, Carboxyl, (C_1-C_4) -Alkyl oder (C_1-C_4) -Alkoxy substituiert ist

5 oder

R^5 Chinolyl oder einen Rest der Formeln



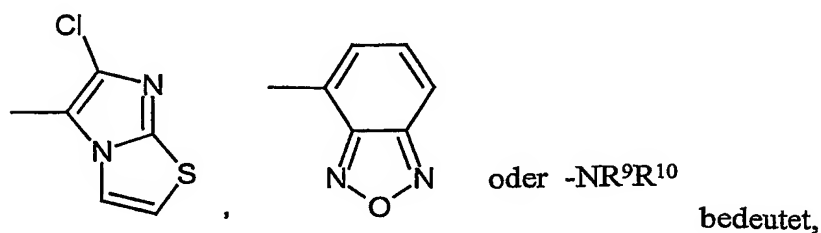
10

der gegebenenfalls bis zu 2-fach, gleich oder verschieden, durch Chlor oder (C_1-C_4) -Alkyl substituiert sein kann

oder

15

R^5 einen Rest der Formeln



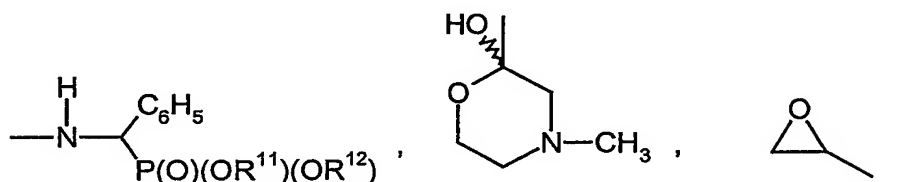
20

worin

R^9 und R^{10} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl oder Phenyl bedeuten,

oder

R^4 für Carboxyl oder für einen Rest der Formeln



$-CO-R^{13}$ oder $-O-R^{14}$ steht,

worin

R^{11} und R^{12} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl bedeuten,

R^{13} (C_1-C_4) -Alkyl bedeutet,

R^{14} (C_1-C_4) -Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Hydroxy, Phenyl oder durch einen Rest der Formel $-NR^{15}R^{16}$ substituiert ist,

worin

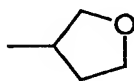
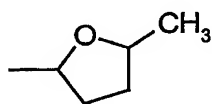
R^{15} und R^{16} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder (C_1-C_4) -Alkyl, das seinerseits durch Phenyl substituiert sein kann, bedeuten,

oder

R⁴ für einen Rest der Formel -NH-CO-NR¹⁷R¹⁸ steht,

worin

R¹⁷ und R¹⁸ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy oder durch einen Rest der Formeln



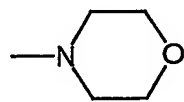
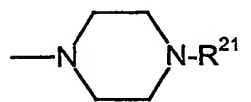
oder -NR¹⁹R²⁰ substituiert ist,

worin

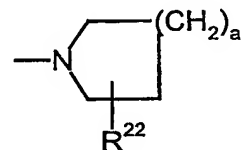
R¹⁹ und R²⁰ gleich oder verschiedene sind und Wasserstoff, Phenyl oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeuten

oder

R¹⁷ und R¹⁸ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring der Formeln



oder



bilden,

worin

R²¹ Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet,

a entweder 1 oder 2 bedeutet,

R²² Hydroxy oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

oder

R¹⁷ und/oder R¹⁸ Phenyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Chlor, Trifluorethyl oder durch -SCF₃ substituiert ist

oder

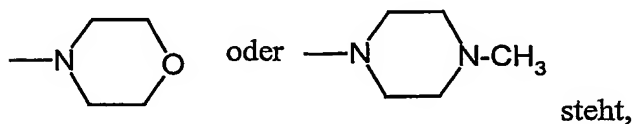
R¹⁷ Wasserstoff bedeutet und

R¹⁸ einen Rest der Formel -SO₂-R²³ bedeutet,

worin

R²³ (C₁-C₄)-Alkyl oder Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist,

oder für einen Rest der Formeln



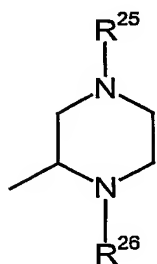
oder

R⁴ für einen Rest der Formel

-NH-CO-R²⁴ steht,

worin

R^{24} einen Rest der Formel



bedeutet,

worin

R^{25} und R^{26} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C_1-C_4) -Alkyl oder (C_1-C_4) -Alkoxy-carbonyl bedeuten,

oder

R^{24} (C_1-C_4) -Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Phenyl substituiert ist, das seinerseits durch Hydroxy oder (C_1-C_4) -Alkoxy substituiert sein kann oder

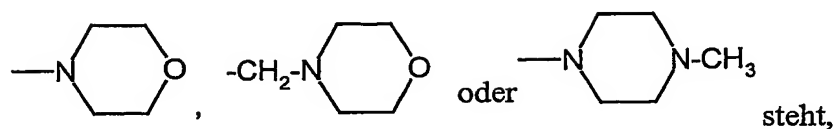
(C_1-C_4) -Alkyl gegebenenfalls durch einen Rest der Formel $-(SO_2)_b-R^{27}$ substituiert ist,

worin

b entweder 0 oder 1 ist und

- 22 -

R^{27} für einen Rest der Formeln



5 oder

R^4 für (C_1-C_{11}) -Alkyl steht, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Hydroxy, Azid, Phenyl oder durch Reste der Formeln $-NR^{28}R^{29}$, $-O-CO-R^{30}$ oder $-P(O)\{O-[(C_1-C_6)\text{-Alkyl}]\}_2$ substituiert ist,

10

worin

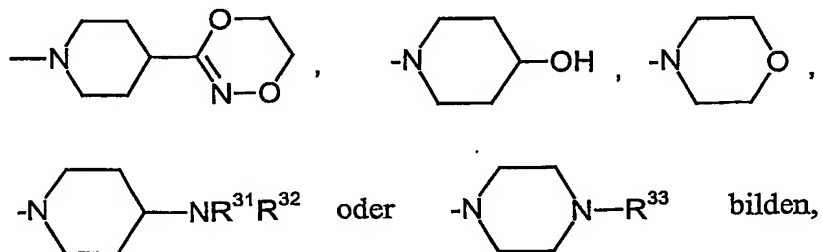
R^{28} und R^{29} gleich oder verschieden sind, Wasserstoff, Phenyl oder (C_1-C_4) -Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy, (C_1-C_4) -Alkoxy oder Phenyl substituiert ist,

15

oder

R^{28} und R^{29} gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring der Formeln

20



worin

25

R^{31} und R^{32} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder
(C_1 - C_4)-Alkyl bedeuten

R^{33} (C_1 - C_4)-Alkyl, Benzyl, (C_1 - C_4)-Alkoxycarbonyl, (C_1 - C_4)-
Alkylcarbonyl, Carboxyl, Pyridyl, Pyrimidyl oder Phenyl
bedeutet, das gegebenenfalls durch (C_1 - C_4)-Alkoxy
substituiert ist,

und

R^{30} (C_1 - C_6)-Alkyl bedeutet,

oder

(C_1 - C_{11})-Alkyl gegebenenfalls durch Triazolyl substituiert ist, das seinerseits
bis zu 2-fach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Phenyl, Tetrahydro-
furanyl, Tetrahydropyranyl, (C_1 - C_4)-Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl oder
durch (C_1 - C_4)-Alkyl substituiert sein kann, wobei letzteres gegebenenfalls
durch Hydroxy, (C_1 - C_4)-Alkoxy oder durch einen Rest der Formeln $NR^{34}R^{35}$
oder $-O-CO-R^{36}$ substituiert sein kann,

worin

R^{34} und R^{35} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C_1 - C_4)-
Alkyl bedeuten,

R^{36} (C_1 - C_4)-Alkyl bedeutet,

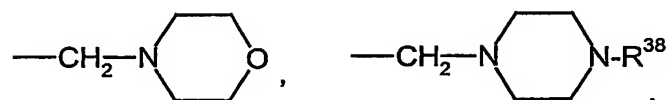
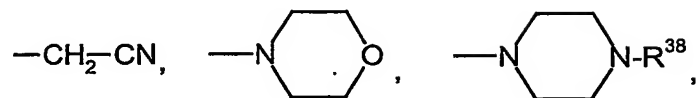
oder

R^4 für einen Rest der Formel $-CO-R^{37}$ steht,

worin

R^{37} für einen Rest der Formeln

5



$-(\text{CH}_2)_c-\text{NR}^{39}\text{R}^{40}$ oder $-\text{CH}_2-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{41})(\text{OR}^{42})$ steht,

10

worin

R^{38} Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl bedeutet,

c entweder 0 oder 1 bedeutet,

15

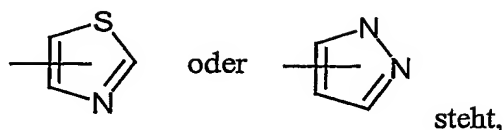
R^{39} und R^{40} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

20

R^{41} und R^{42} gleich oder verschieden sind und (C_1-C_4) -Alkyl bedeuten,

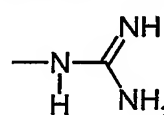
oder

25 R^4 für einen Rest der Formel



der, im Falle des Pyrazols, auch über die N-Funktion, gegebenenfalls insgesamt bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Chlor, Trifluormethyl oder durch Phenyl substituiert ist, das seinerseits ein- oder mehrfach durch Chlor oder Trifluormethyl substituiert sein kann,

und/oder gegebenenfalls durch Cyclopentyl, Cyclohexyl, Pyrrol oder durch (C₁-C₁₂)-Alkyl substituiert ist, das seinerseits durch Cyano, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Amino oder durch Phenyl oder Nitro-substituiertes Phenyl substituiert sein kann,

und/oder gegebenenfalls durch -NR⁴³R⁴⁴, -NH-CO-CO-R⁴⁵, -NH-CO-R⁴⁶, -NH-CO-CH₂-R⁴⁷, -CO-R⁴⁸ oder
 
 substituiert sein kann,

worin

R⁴³ und R⁴⁴ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Benzyl, (C₁-C₄)-Alkyl oder Phenyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Halogen oder Trifluormethyl substituiert ist,

R⁴⁵ (C₁-C₅)-Alkoxy bedeutet,

R⁴⁶ (C₁-C₅)-Alkyl oder Phenyl bedeutet,

R⁴⁷ Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy oder einen Rest der Formel -O-CO-R⁴⁹ bedeutet,

worin

R⁴⁹ (C₁-C₃)-Alkyl bedeutet

5 R⁴⁸ einen Rest der Formel -CH₂-CN oder Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Chlor, Trifluormethyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert ist,

10 und ihre N-Oxide und/oder Tautomeren sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate und Prodrugs.

Besonders bevorzugt sind erfindungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

15 in welcher

R¹ für (C₁-C₄)-Alkyl steht,

20 R² für Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder (C₁-C₁₀)-Alkyl steht,

R³ für (C₁-C₄)-Alkyl steht,

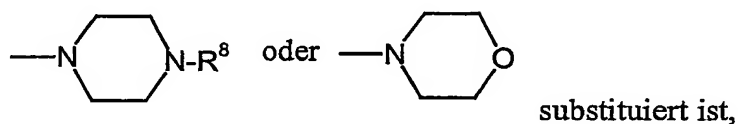
R⁴ für einen Rest der Formeln

25 $\text{—NH—SO}_2\text{—R}^5$ oder $\text{—N} \begin{matrix} \text{SO}_2\text{—R}^6 \\ \text{SO}_2\text{—R}^7 \end{matrix}$ steht,

worin

- 27 -

R^5 , R^6 und R^7 gleich oder verschieden sind und Vinyl oder (C_1-C_4) -Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Trifluormethyl, Chlor, (C_1-C_4) -Alkoxy oder durch Reste der Formeln



worin

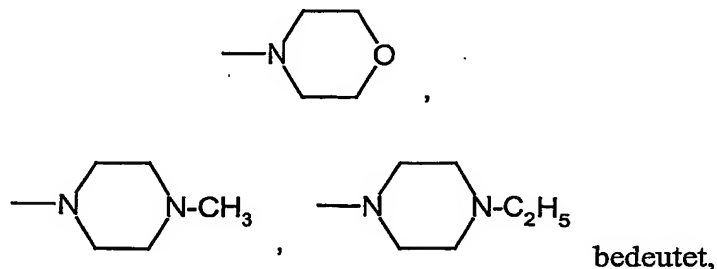
10 R^8 Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeutet,

oder

15 R^5 , R^6 und/oder R^7 Phenyl bedeuten, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Cyano, (C_1-C_4) -Alkyl oder (C_1-C_4) -Alkoxy substituirt ist

oder

20 R^5 einen Rest der Formeln



der gegebenenfalls bis zu 2-fach, gleich oder verschieden, durch Chlor oder (C_1-C_4) -Alkyl substituirt sein kann

25

oder

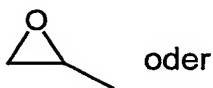
R^5 einen Rest der Formel $-NR^9R^{10}$ bedeutet,

5 worin

R^9 und R^{10} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C_1-C_4) -Alkyl oder Phenyl bedeuten,

10 oder

R^4 für Carboxyl oder für einen Rest der Formeln



15 $-CO-R^{13}$ oder $-O-R^{14}$ steht,

worin

R^{13} (C_1-C_4) -Alkyl bedeutet,

20

R^{14} (C_1-C_4) -Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Hydroxy oder durch einen Rest der Formel $-NR^{15}R^{16}$ substituiert ist,

25 worin

R^{15} und R^{16} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl, das seinerseits durch Phenyl substituiert sein kann, bedeuten,

30 oder

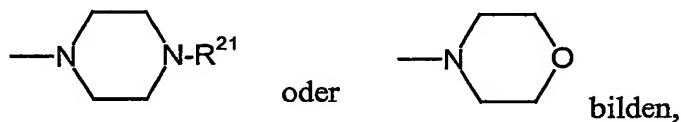
R⁴ für einen Rest der Formel -NH-CO-NR¹⁷R¹⁸ steht,

worin

R¹⁷ und R¹⁸ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

oder

R¹⁷ und R¹⁸ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring der Formeln



worin

R²¹ Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet,

oder

R¹⁷ und/oder R¹⁸ Phenyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Chlor, Trifluorethyl oder durch -SCF₃ substituiert ist

oder

R¹⁷ Wasserstoff bedeutet und

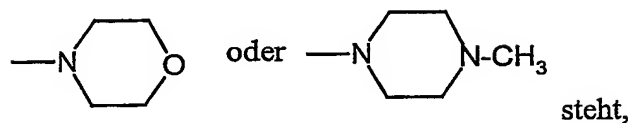
R¹⁸ einen Rest der Formel -SO₂-R²³ bedeutet,

- 30 -

worin

R^{23} (C₁-C₄)-Alkyl oder Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist,

oder für einen Rest der Formeln



oder

R^4 für einen Rest der Formel

-NH-CO- R^{24} steht,

worin

R^{24} (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Phenyl substituiert ist, das seinerseits durch Hydroxy oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sein kann oder

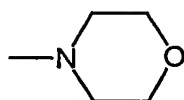
(C₁-C₄)-Alkyl gegebenenfalls durch einen Rest der Formel -(SO₂)_b- R^{27} substituiert ist,

worin

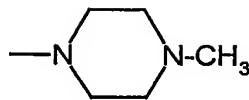
b entweder 0 oder 1 ist und

- 31 -

R²⁷ für einen Rest der Formeln



oder



steht,

5 oder

R⁴ für (C₁-C₆)-Alkyl steht, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Hydroxy, Phenyl oder durch Reste der Formeln -NR²⁸R²⁹ oder -O-CO-R³⁰ substituiert ist,

10

worin

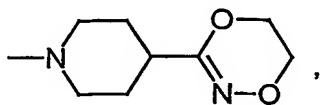
R²⁸ und R²⁹ gleich oder verschieden sind, Wasserstoff, Phenyl oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy oder Phenyl substituiert ist,

15

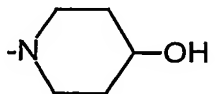
oder

R²⁸ und R²⁹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring der Formeln

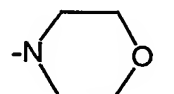
20



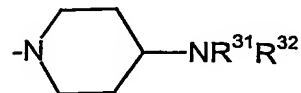
,



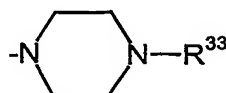
,



,



oder



bilden,

worin

25

R³¹ und R³² gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeuten

R³³ (C₁-C₄)-Alkyl, Benzyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₄)-Alkyl-carbonyl, Carboxyl, Pyridyl, Pyrimidyl oder Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert ist,

und

R³⁰ (C₁-C₆)-Alkyl bedeutet,

oder

(C₁-C₆)-Alkyl gegebenenfalls durch Triazolyl substituiert ist, das seinerseits bis zu 2-fach, gleich oder verschieden, durch (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann, wobei letzteres gegebenenfalls durch Hydroxy oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sein kann,

worin

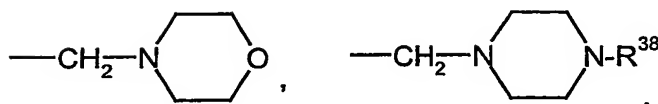
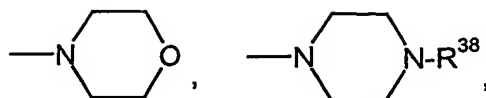
oder

R⁴ für einen Rest der Formel -CO-R³⁷ steht,

worin

R³⁷ für einen Rest der Formeln

- 33 -



oder $-(\text{CH}_2)_c-\text{NR}^{39}\text{R}^{40}$ steht,

5 worin

R³⁸ Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet,

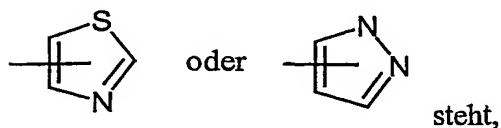
c entweder 0 oder 1 bedeutet,

10

R³⁹ und R⁴⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

15 oder

R⁴ für einen Rest der Formel



20

der, im Falle des Pyrazols, auch über die N-Funktion, gegebenenfalls insgesamt bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Trifluormethyl oder durch Phenyl substituiert ist, das seinerseits ein- oder mehrfach durch Chlor oder Trifluormethyl substituiert sein kann,

und/oder gegebenenfalls durch Cyclopentyl, Cyclohexyl oder durch (C₁-C₆)-Alkyl substituiert ist, das seinerseits durch (C₁-C₄)-Alkoxy, Amino oder durch Phenyl substituiert sein kann,

5

und/oder gegebenenfalls durch -NR⁴³R⁴⁴, -NH-CO-R⁴⁶, -NH-CO-CH₂-R⁴⁷ oder -CO-R⁴⁸ substituiert sein kann,

worin

10

R⁴³ und R⁴⁴ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Benzyl, (C₁-C₄)-Alkyl oder Phenyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Halogen oder Trifluormethyl substituiert ist,

15

R⁴⁶ (C₁-C₄)-Alkyl oder Phenyl bedeutet,

R⁴⁷ Hydroxy oder (C₁-C₄)-Alkoxy bedeutet,

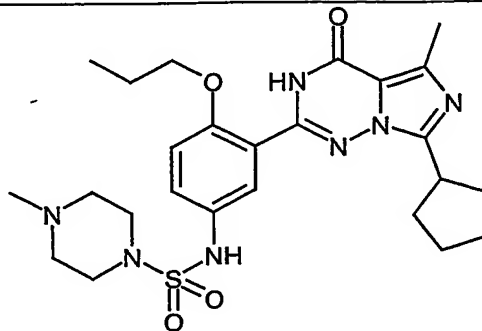
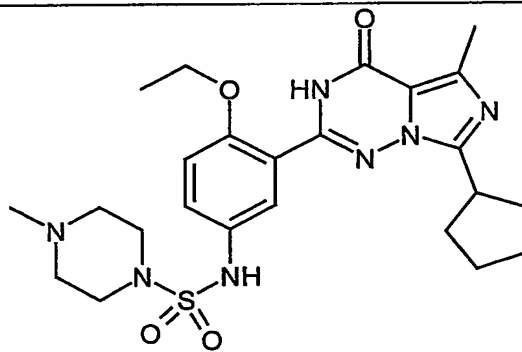
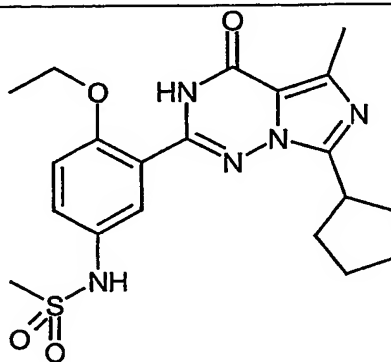
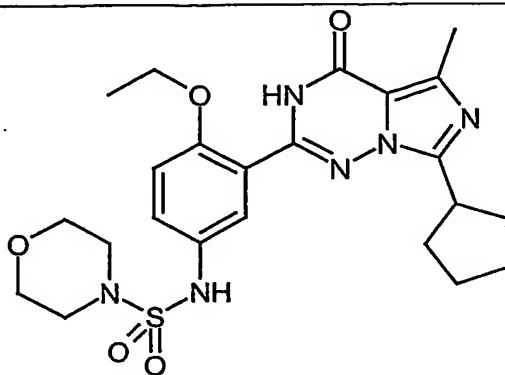
20

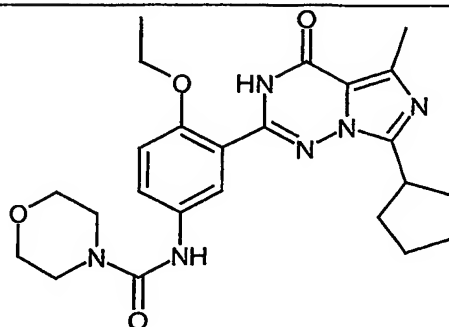
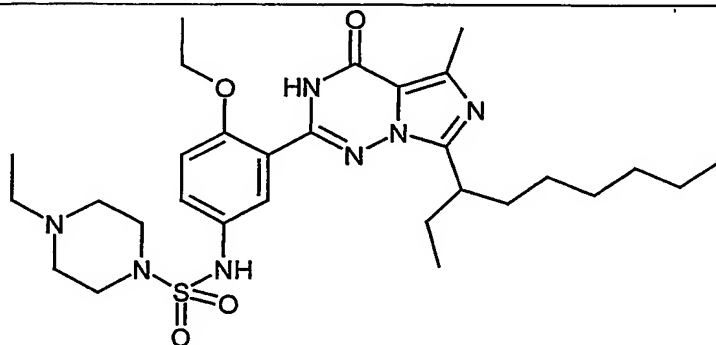
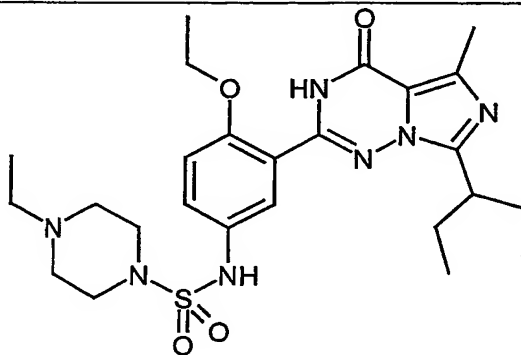
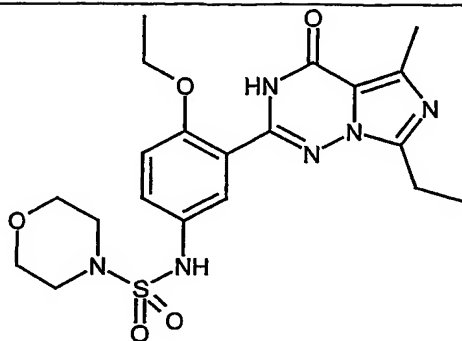
R⁴⁸ Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Chlor, Trifluormethyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert ist,

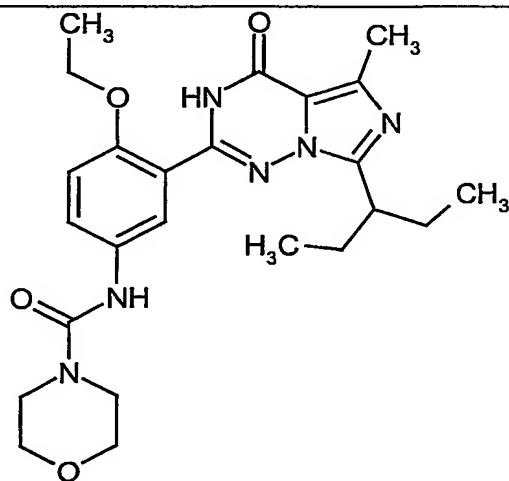
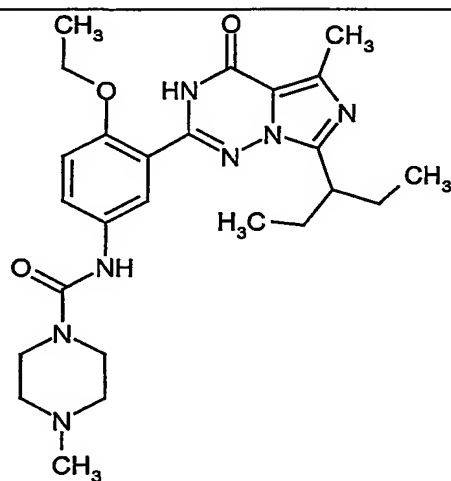
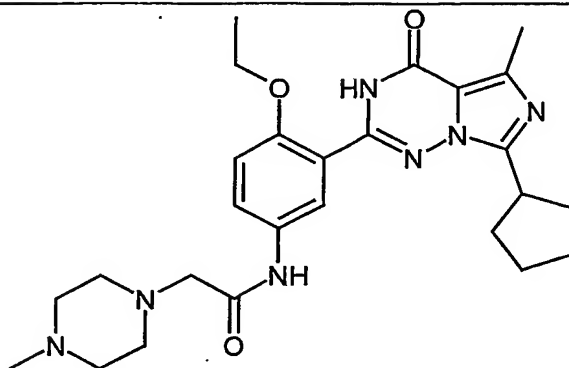
und ihre N-Oxide und/oder Tautomeren sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate und Prodrugs.

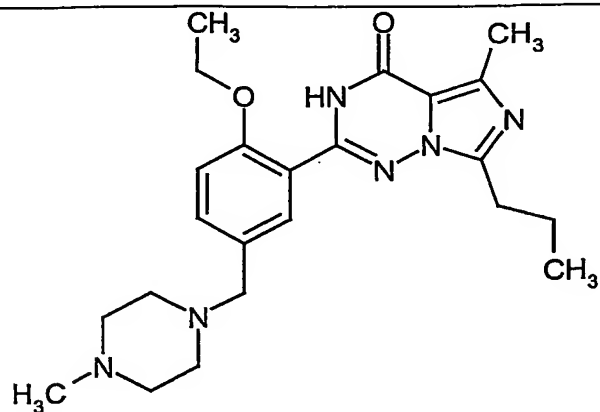
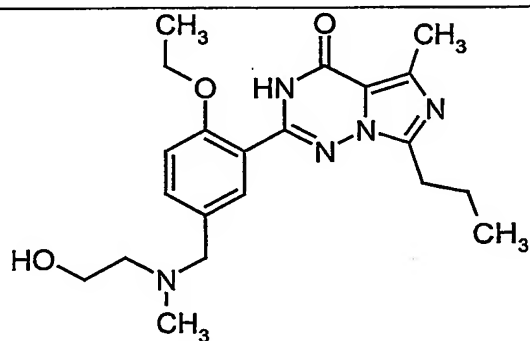
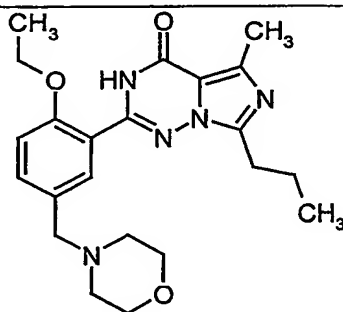
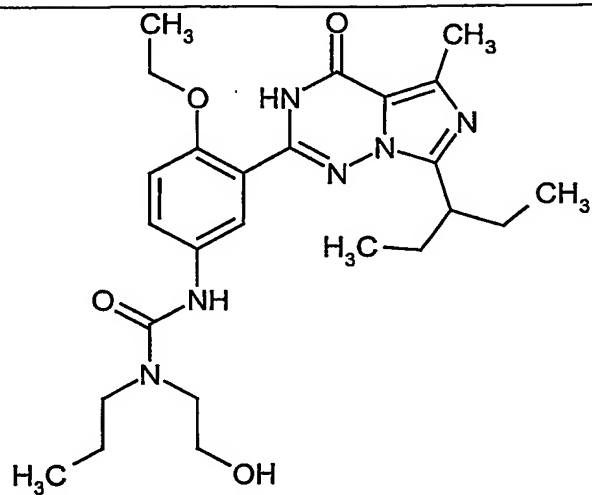
25

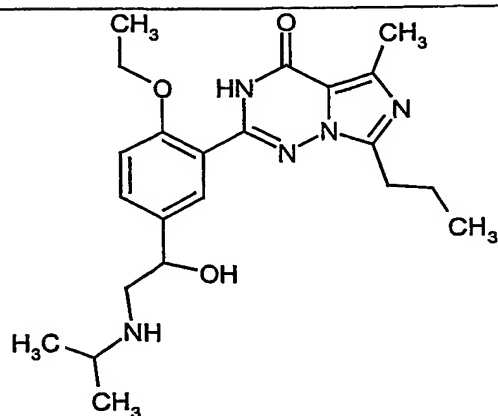
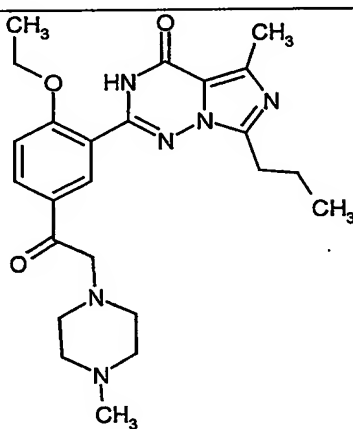
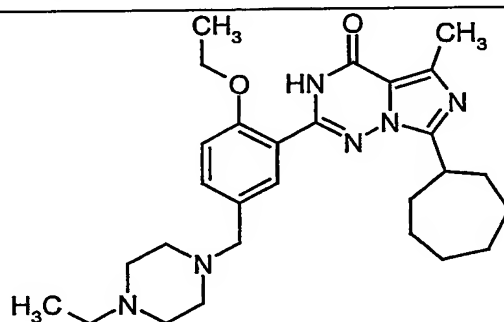
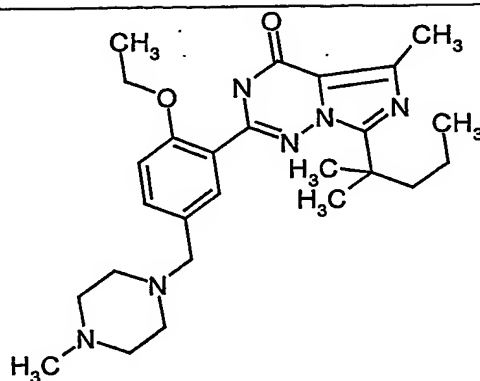
Ganz besonders bevorzugt sind die erfindungsgemäßen Verbindungen mit den folgenden Strukturen:

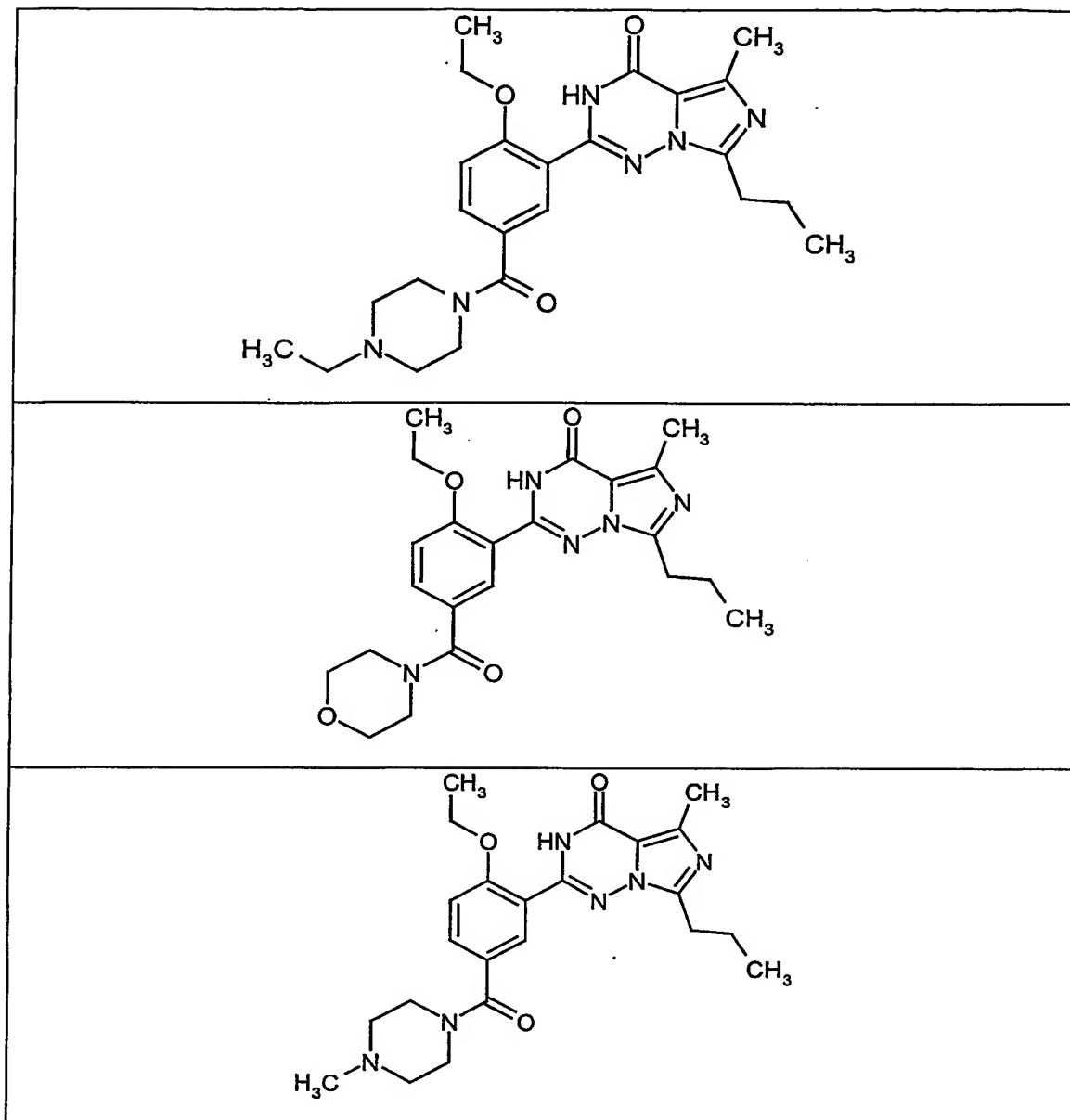












und ihre Tautomeren und/oder N-Oxide sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate und Prodrugs.

- 5 Die erfindungsgemäss verwendeten Verbindungen und ihre Herstellung sind in der WO-A-01/64677 beschrieben. Auf die Offenbarung der WO-A-01/64677 wird ausdruecklich Bezug genommen.

Die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen der allgemeine Formel (I) sind geeignet zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen, bei denen ein Anstieg der cGMP-Konzentration heilsam ist, d.h. Erkrankungen, die im Zusammenhang mit cGMP-regulierten Vorgängen stehen (im Englischen meist einfach als 'cGMP-related diseases' bezeichnet). Sie inhibieren entweder eine oder mehrere der cGMP-metabolisierenden Phosphodiesterasen (PDE I, PDE II und PDE V). Dies führt zu einem Anstieg von cGMP. Die differenzierte Expression der Phosphodiesterasen in verschiedenen Zellen, Geweben und Organen ebenso wie die differenzierte subzelluläre Lokalisation dieser Enzyme, ermöglichen in Verbindung mit den erfindungsgemäßen selektiven Inhibitoren eine selektive Adressierung der verschiedenen von cGMP regulierten Vorgänge.

Die relaxierende Wirkung auf glatte Muskulatur macht sie geeignet für die Behandlung von Erkrankungen bei denen durch die Verbesserung der Microzirkulation eines Gewebes, das eine cGMP metabolisierende Phosphodiesterase enthaelt, eine Verbesserung und/oder Heilung eine Krankheitsbildes erreicht werden kann.

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Imidazotriazinonen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von koronarer Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, pulmonalem Bluthochdruck, Blasenenerkrankungen, Prostatahyperplasie, Nitrat-induzierte Toleranz, Augenerkrankungen wie Glaucom, zur Behandlung oder Prophylaxe von zentraler retinaler oder posteriorer ciliarer Arterienokklusion, zentraler retinaler Venenokklusion, optischer Neuropathie wie anteriorer ischaemischer optischer Neuropathie und glaukomatoeser optischer Neuropathie, sowie von makulaerer Degeneration, Diabetes, insbesondere der diabetischen Gastroparese, zur Behandlung von Stoerungen der Peristaltik von Magen und Speiseröhre, weiblicher Infertilitaet, vorzeitigen Wehen, Praeeklampsie, Alopecia, Psoriasis dem renalen Syndrom, zystischer Fibrose, Krebs, zur Verbesserung der Wahrnehmung, zur Verbesserung der Konzentrationsleistung, zur Verbesserung der Lern- und/oder Gedaechnisleistung, insbesondere wenn die Stoerung eine Folge von Demenz ist.

Außerdem verstärken die erfindungsgemäßen Verbindungen die Wirkung von Substanzen, wie beispielsweise EDRF (Endothelium derived relaxing factor), ANP (atrial natriuretic peptide), von Nitrovasodilatoren und allen anderen Substanzen, die auf eine andere Art als Phosphodiesterase-Inhibitoren die cGMP-Konzentration erhöhen.

Aktivität der Phosphodiesterasen (PDE's)

Die cGMP-stimulierbare PDE II, die cGMP-hemmbar PDE III und die cAMP-spezifische PDE IV wurden entweder aus Schweine- oder Rinderherzmyokard isoliert. Die Ca^{2+} -Calmodulin stimulierbare PDE I wurde aus Schweineaorta, Schweinehirn oder bevorzugt aus Rinderaorta isoliert. Die cGMP spezifische PDE V wurde aus Schweinedünndarm, Schweineaorta, humanen Blutplättchen und bevorzugt aus Rinderaorta gewonnen. Die Reinigung erfolgte durch Anionenaustauschchromatographie an MonoQ^R Pharmacia im wesentlichen nach der Methode von M. Hoey and Miles D. Houslay, Biochemical Pharmacology, Vol. 40, 193-202 (1990) und C. Lugman et al. Biochemical Pharmacology Vol. 35 1743-1751 (1986).

Die Bestimmung der Enzymaktivität erfolgt in einem Testansatz von 100 µl in 20 mM Tris/HCl-Puffer pH 7,5 der 5 mM MgCl_2 , 0,1 mg/ml Rinderserumalbumin und entweder 800 Bq $^3\text{HcAMP}$ oder $^3\text{HcGMP}$ enthält. Die Endkonzentration der entsprechenden Nucleotide ist 10^{-6} mol/l. Die Reaktion wird durch Zugabe des Enzyms gestartet, die Enzymmenge ist so bemessen, dass während der Inkubationszeit von 30 min ca. 50% des Substrates umgesetzt werden. Um die cGMP stimulierbare PDE II zu testen, wird als Substrat $^3\text{HcAMP}$ verwendet und dem Ansatz 10^{-6} mol/l nicht markiertes cGMP zugesetzt. Um die Ca^{2+} -Calmodulinabhängige PDE I zu testen, werden dem Reaktionsansatz noch 1 µM CaCl_2 und 0,1 µM Calmodulin zugesetzt. Die Reaktion wird durch Zugabe von 100 µl Acetonitril, das 1 mM cAMP und 1 mM AMP enthält, gestoppt. 100 µl des Reaktionsansatzes werden mittels HPLC getrennt und die Spaltprodukte "Online" mit einem Durchflussszintillationszähler quantitativ bestimmt. Es wird die Substanzkonzentration gemessen, bei der die Reaktionsgeschwindigkeit um

50 % vermindert ist. Zusätzlich wurde zur Testung der "Phosphodiesterase [^3H] cAMP-SPA enzyme assay" und der "Phosphodiesterase [^3H] cGMP-SPA enzyme assay" der Firma Amersham Life Science verwendet. Der Test wurde nach dem vom Hersteller angegebenen Versuchsprotokoll durchgeführt. Für die Aktivitätsbestimmung der PDE II wurde der [^3H] cAMP SPA assay verwendet, wobei dem Reaktionsansatz 10^{-6} M cGMP zur Aktivierung des Enzyms zugegeben wurde. Für die Messung der PDE I wurden 10^{-7} M Calmodulin und 1 μM CaCl_2 zum Reaktionsansatz zugegeben. Die PDE V wurde mit dem [^3H] cGMP SPA assay gemessen.

10

Objekt-Wiedererkennungstest

Der Objekt-Wiedererkennungstest ist ein Gedächtnistest. Er misst die Fähigkeit von Ratten (und Mäusen), zwischen bekannten und unbekannten Objekten zu unterscheiden.

15

Der Test wurde wie beschrieben durchgeführt: Blokland et al, *NeuroReport* 1998, 9, 4205; Ennaceur et al, *Behav. Brain Res.* 1988, 31, 47-59; Ennaceur et al, *Psychopharmacology* 1992, 109, 321-330; Prickaerts et al, *Eur. J. Pharmacol.* 1997, 337, 125-136.

20

Grundsätzlich führt die Inhibition einer oder mehrerer Phosphodiesterasen dieses Typs zu einer Erhöhung der cGMP-Konzentration. Dadurch sind die Verbindungen interessant für alle Therapien, in denen eine Erhöhung der cGMP-Konzentration als heilsam angenommen werden kann.

25

Die Untersuchung der kardiovaskulären Wirkungen wurden an normotonen und an SH-Ratten und an Hunden durchgeführt. Die Substanzen wurden intravenös oder oral appliziert.

30

Die neuen Wirkstoffe sowie ihre physiologisch unbedenklichen Salze (z. B. Hydrochloride, Maleinate oder Lactate) können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole,

Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerter, nicht toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösungsmittel. Hierbei soll die therapeutisch wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0,5 bis 90 Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden sein, d. h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch Verstrecken der Wirkstoffe mit Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln, wobei z. B. im Fall der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als Hilfslösungsmittel verwendet werden können.

Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise oral, transdermal oder parenteral, z.B. perlingual, sublingual, conjunctival, otisch, buccal, intravenös, nasal, rektal, inhalativ oder als Implantat.

Für die Anwendung beim Menschen werden bei oraler Administration im allgemeinen Dosierungen von 0,001 bis 50 mg/kg vorzugsweise 0,01 mg/kg - 20 mg/kg verabreicht. Bei parenteraler Administration, wie z. B. über Schleimhäute nasal, buccal, inhalativ, ist eine Dosierung von 0,001 mg/kg - 0,5 mg/kg sinnvoll.

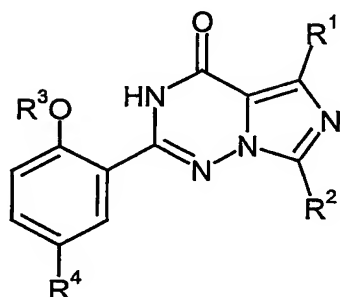
Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchen die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der oben genannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind auch zur Anwendung in der Tiermedizin geeignet. Für Anwendungen in der Tiermedizin können die Verbindungen oder ihre nicht toxischen Salze in einer geeigneten Formulierung in Übereinstimmung mit den allgemeinen tiermedizinischen Praxen verabreicht werden. Der Tierarzt kann die Art
5 der Anwendung und die Dosierung nach Art des zu behandelnden Tieres festlegen.

Die vorliegende Erfindung wird durch die folgenden Beispiele veranschaulicht, die die Erfindung jedoch keineswegs beschränken sollen.

Patentansprüche

1. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



(I),

in welcher

R^1 für (C_1-C_6) -Alkyl steht,

R^2 für (C_3-C_8) -Cycloalkyl oder (C_1-C_{12}) -Alkyl steht,

R^3 für (C_1-C_6) -Alkyl steht,

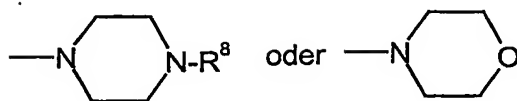
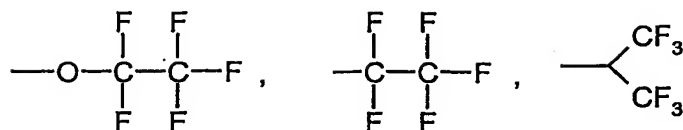
R^4 für einen Rest der Formeln



worin

R^5 , R^6 und R^7 gleich oder verschieden sind und Vinyl oder (C_1-C_6) -Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Trifluormethyl, Halogen, (C_1-C_6) -Alkoxy oder durch Reste der Formeln

- 47 -



substituiert ist,

worin

R^8 Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl bedeutet,

5

oder

R^5 , R^6 und/oder R^7 (C_6-C_{12}) -Aryl bedeuten, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Cyano, Carboxyl, (C_1-C_6) -Alkyl oder (C_1-C_6) -Alkoxy substituiert ist

10

oder

R^5 Chinolyl oder einen 5- bis 6-gliedrigen, aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet, der gegebenenfalls, im Fall einer N-Funktion auch über diese, bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Halogen oder (C_1-C_6) -Alkyl substituiert sein kann

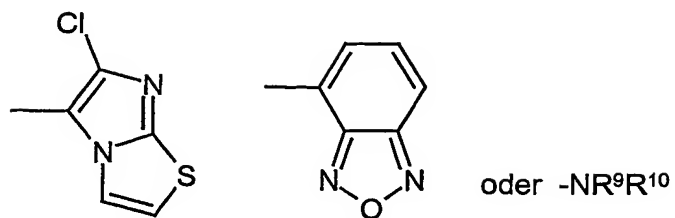
15

oder

R^5 einen Rest der Formeln

20

- 48 -

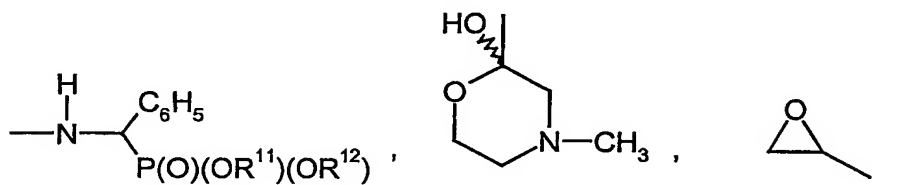


bedeutet, worin

R⁹ und R¹⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl oder Phenyl bedeuten,

oder

R⁴ für Carboxyl oder für einen Rest der Formeln



-CO-R¹³ oder -O-R¹⁴ steht,

worin

R¹¹ und R¹² gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeuten,

R¹³ (C₁-C₆)-Alkyl bedeutet,

R¹⁴ (C₁-C₆)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Hydroxy, Phenyl oder durch einen Rest der Formel -NR¹⁵R¹⁶ substituiert ist,

worin

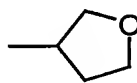
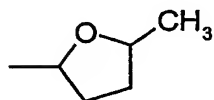
R^{15} und R^{16} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl
oder (C_1-C_4) -Alkyl, das seinerseits durch Phenyl substituiert
sein kann, bedeuten,

oder

R^4 für einen Rest der Formel $-NH-CO-NR^{17}R^{18}$ steht,

worin

R^{17} und R^{18} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder $(C_1-$
 $C_6)$ -Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy oder
durch einen Rest der Formeln



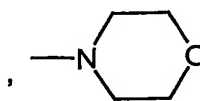
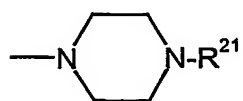
oder $-NR^{19}R^{20}$ substituiert ist,

worin

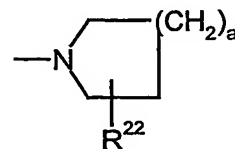
R^{19} und R^{20} gleich oder verschiedene sind und Wasserstoff, Phenyl
oder (C_1-C_6) -Alkyl bedeuten

oder

R^{17} und R^{18} gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden
sind, einen heterocyclischen Ring der Formeln



oder



bilden,

worin

R²¹ Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeutet,

a entweder 1 oder 2 bedeutet,

R²² Hydroxy oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

oder

R¹⁷ und/oder R¹⁸ (C₆-C₁₂)-Aryl bedeuten, das gegebenenfalls durch Halogen, Trifluorethyl oder durch -SCF₃ substituiert ist

oder

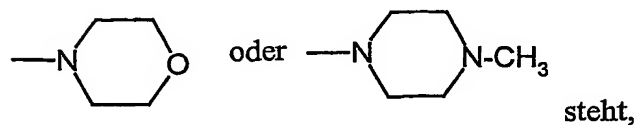
R¹⁷ Wasserstoff bedeutet und

R¹⁸ einen Rest der Formel -SO₂-R²³ bedeutet,

worin

R²³ (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₆-C₁₂)-Aryl bedeutet, das gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist,

oder für einen Rest der Formeln



oder

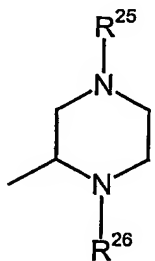
R^4 für einen Rest der Formel

5 -NH-CO- R^{24} steht,

worin

R^{24} einen Rest der Formel

10



bedeutet,

worin

15 R^{25} und R^{26} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl bedeuten,

oder

20 R^{24} (C₁-C₆)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls durch (C₆-C₁₂)-Aryl substituiert ist, das seinerseits durch Hydroxy oder (C₁-C₆)-Alkoxy substituiert sein kann oder

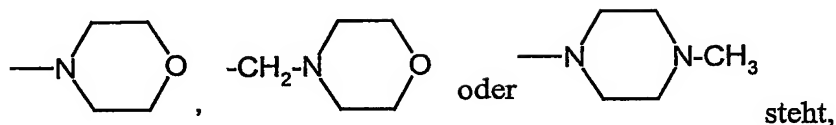
(C₁-C₆)-Alkyl gegebenenfalls durch einen Rest der Formel
25 -(SO₂)_b- R^{27} substituiert ist,

worin

b entweder 0 oder 1 ist und

R²⁷ für einen Rest der Formeln

5



oder

10

R⁴ für (C₁-C₁₂)-Alkyl steht, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Hydroxy, Azid, Phenyl oder durch Reste der Formeln -NR²⁸R²⁹, -O-CO-R³⁰ oder -P(O){O-[(C₁-C₆)-Alkyl]}₂ substituiert ist,

15

worin

R²⁸ und R²⁹ gleich oder verschieden sind, Wasserstoff, Phenyl oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy oder Phenyl substituiert ist,

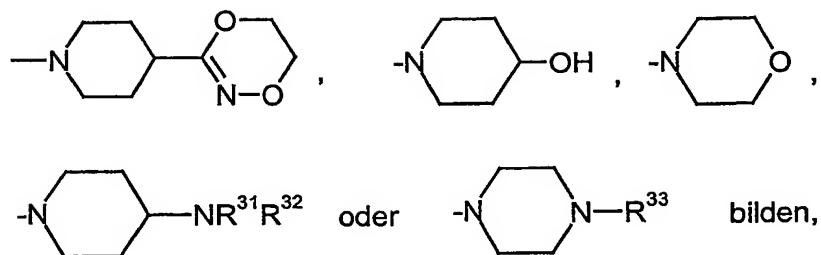
20

oder

R²⁸ und R²⁹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring der Formeln

25

- 53 -



worin

5 R^{31} und R^{32} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeuten

10 R^{33} (C₁-C₆)-Alkyl, Benzyl, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₆)-Alkylcarbonyl, Carboxyl, Pyridyl, Pyrimidyl oder Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch (C₁-C₆)-Alkoxy substituiert ist,

und

15 R^{30} (C₁-C₆)-Alkyl bedeutet,

oder

20 (C₁-C₁₂)-Alkyl gegebenenfalls durch Triazolyl substituiert ist, das seinerseits bis zu 2-fach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Phenyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydropyranyl, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, Aminocarbonyl oder durch (C₁-C₆)-Alkyl substituiert sein kann, wobei letzteres gegebenenfalls durch Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy oder durch einen Rest der Formeln $NR^{34}R^{35}$ oder $-O-CO-R^{36}$ substituiert sein kann,

25

worin

R^{34} und R^{35} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder
(C_1 - C_6)-Alkyl bedeuten,

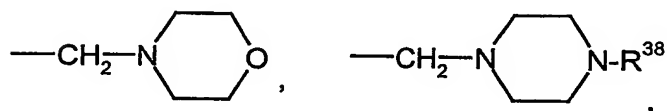
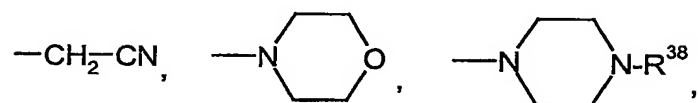
5 R^{36} (C_1 - C_6)-Alkyl bedeutet,

oder

10 R^4 für einen Rest der Formel $-CO-R^{37}$ steht,

worin

R^{37} für einen Rest der Formeln



15 $-(CH_2)_c-NR^{39}R^{40}$ oder $-CH_2-P(O)(OR^{41})(OR^{42})$ steht,

worin

20 R^{38} Wasserstoff oder (C_1 - C_6)-Alkyl bedeutet,

c entweder 0 oder 1 bedeutet,

R³⁹ und R⁴⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

5 R⁴¹ und R⁴² gleich oder verschieden sind und (C₁-C₆)-Alkyl bedeuten,

oder

10 R⁴ für einen 5-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht, der im Falle einer N-Funktion auch über diese, gegebenenfalls insgesamt bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Trifluormethyl oder durch Phenyl substituiert ist, das seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen oder
15 Trifluormethyl substituiert sein kann,

und/oder gegebenenfalls durch (C₃-C₆)-Cycloalkyl, Pyrrol oder durch (C₁-C₁₂)-Alkyl substituiert ist, das seinerseits durch Cyano, Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Amino oder durch Phenyl oder
20 Nitro-substituiertes Phenyl substituiert sein kann,

und/oder gegebenenfalls durch -NR⁴³R⁴⁴, -NH-CO-CO-R⁴⁵, -NH-CO-R⁴⁶,

-NH-CO-CH₂-R⁴⁷, -CO-R⁴⁸ oder $\text{—N} \begin{array}{c} \text{NH} \\ \text{H} \end{array}$ substituiert sein kann,

25 worin

R⁴³ und R⁴⁴ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Benzyl, (C₁-C₆)-Alkyl oder Phenyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Halogen oder Trifluormethyl substituiert ist,

30

R⁴⁵ (C₁-C₆)-Alkoxy bedeutet,

R⁴⁶ (C₁-C₆)-Alkyl oder Phenyl bedeutet,

5 R⁴⁷ Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy oder einen Rest der Formel -O-CO-R⁴⁹ bedeutet,

worin

10 R⁴⁹ (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet

R⁴⁸ einen Rest der Formel -CH₂-CN oder Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethyl oder (C₁-C₆)-Alkoxy substituiert ist,

15

und deren Salze, Tautomeren, N-Oxide, Prodrugs und Hydrate sowie isomere Formen,

20

zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen, die im Zusammenhang mit cGMP-regulierten Vorgängen stehen ('cGMP-related diseases').

2. Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei in den Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

25

R¹ für (C₁-C₄)-Alkyl steht,

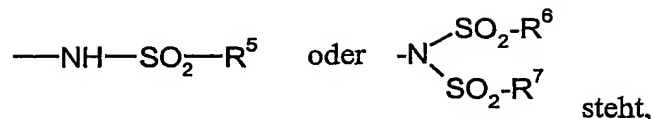
R² für Cyclopentyl, Cycloheptyl oder (C₁-C₁₀)-Alkyl steht,

30

R³ für (C₁-C₄)-Alkyl steht,

- 57 -

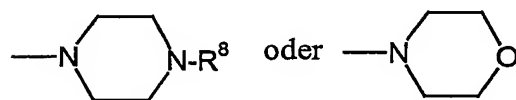
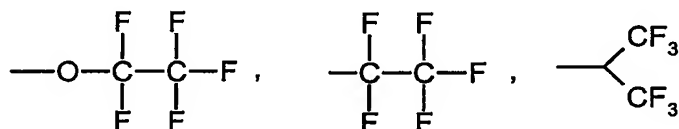
R⁴ für einen Rest der Formeln



5 worin

R⁵, R⁶ und R⁷ gleich oder verschieden sind und Vinyl oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Trifluormethyl, Chlor, (C₁-C₄)-Alkoxy oder durch Reste der

10 Formeln



substituiert ist,

worin

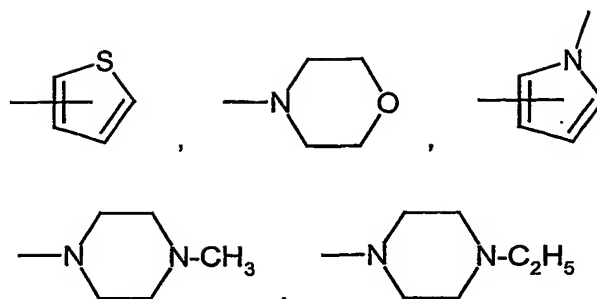
15 R⁸ Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeutet,

oder

R⁵, R⁶ und/oder R⁷ Phenyl bedeuten, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich
20 oder verschieden, durch Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Cyano, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert ist

oder

25 R⁵ Chinolyl oder einen Rest der Formeln

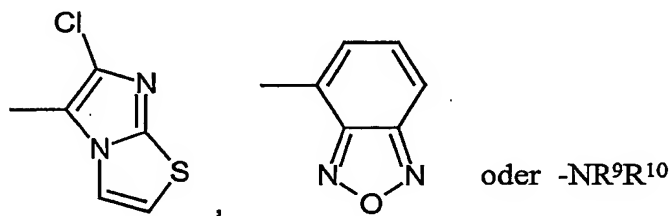


bedeutet,

der gegebenenfalls bis zu 2-fach, gleich oder verschieden, durch Chlor
oder (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann

oder

R⁵ einen Rest der Formeln



bedeutet,

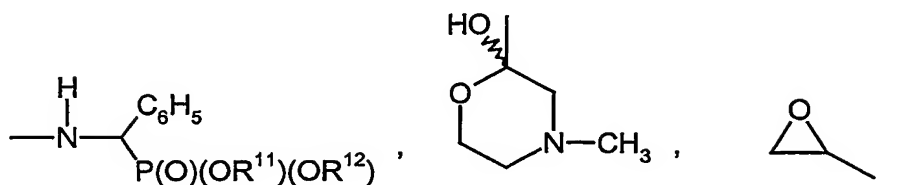
worin

R⁹ und R¹⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C₁-C₆)-
Alkyl oder Phenyl bedeuten,

oder

- 59 -

R⁴ für Carboxyl oder für einen Rest der Formeln



5 -CO-R¹³ oder -O-R¹⁴ steht,

worin

10 R¹¹ und R¹² gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeuten,

R¹³ (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet,

15 R¹⁴ (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Hydroxy, Phenyl oder durch einen Rest der Formel -NR¹⁵R¹⁶ substituiert ist,

worin

20 R¹⁵ und R¹⁶ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder (C₁-C₄)-Alkyl, das seinerseits durch Phenyl substituiert sein kann, bedeuten,

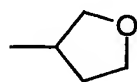
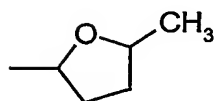
oder

25 R⁴ für einen Rest der Formel -NH-CO-NR¹⁷R¹⁸ steht,

worin

- 60 -

R¹⁷ und R¹⁸ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy oder durch einen Rest der Formeln



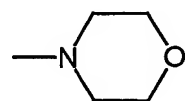
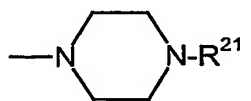
oder -NR¹⁹R²⁰ substituiert ist,

worin

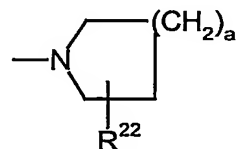
R¹⁹ und R²⁰ gleich oder verschiedene sind und Wasserstoff, Phenyl oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeuten

oder

R¹⁷ und R¹⁸ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring der Formeln



oder



bilden,

worin

R²¹ Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet,

a entweder 1 oder 2 bedeutet,

R²² Hydroxy oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

oder

R¹⁷ und/oder R¹⁸ Phenyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Chlor, Trifluorethyl oder durch -SCF₃ substituiert ist

oder

5

R¹⁷ Wasserstoff bedeutet und

R¹⁸ einen Rest der Formel -SO₂-R²³ bedeutet,

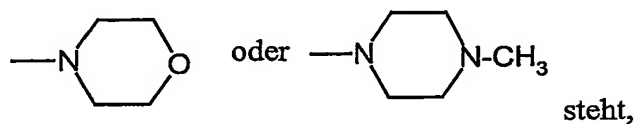
10

worin

R²³ (C₁-C₄)-Alkyl oder Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist,

15

oder für einen Rest der Formeln



oder

20

R⁴ für einen Rest der Formel

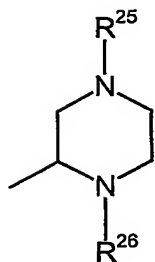
-NH-CO-R²⁴ steht,

25

worin

R²⁴ einen Rest der Formel

- 62 -



bedeutet,

worin

5 R^{25} und R^{26} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl bedeuten,

oder

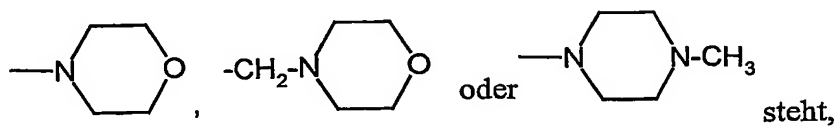
10 R^{24} (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Phenyl substituiert ist, das seinerseits durch Hydroxy oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sein kann oder

15 (C₁-C₄)-Alkyl gegebenenfalls durch einen Rest der Formel $-(SO_2)_b-R^{27}$ substituiert ist,

worin

b entweder 0 oder 1 ist und

20

 R^{27} für einen Rest der Formeln

steht,

25

oder

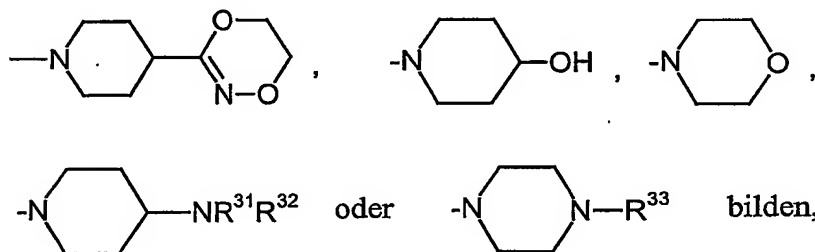
R⁴ für (C₁-C₁₁)-Alkyl steht, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Hydroxy, Azid, Phenyl oder durch Reste der Formeln -NR²⁸R²⁹, -O-CO-R³⁰ oder -P(O){O-[(C₁-C₆)-Alkyl]}₂ substituiert ist,

worin

R²⁸ und R²⁹ gleich oder verschieden sind, Wasserstoff, Phenyl oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy oder Phenyl substituiert ist,

oder

R²⁸ und R²⁹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring der Formeln



worin

R³¹ und R³² gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeuten

R³³ (C₁-C₄)-Alkyl, Benzyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-Alkylcarbonyl, Carboxyl, Pyridyl, Pyrimidyl oder Phenyl

bedeutet, das gegebenenfalls durch (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert ist,

und

5

R³⁰ (C₁-C₆)-Alkyl bedeutet,

oder

10

(C₁-C₁₁)-Alkyl gegebenenfalls durch Triazolyl substituiert ist, das seinerseits bis zu 2-fach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Phenyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydropyranyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl, Aminocarbonyl oder durch (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann, wobei letzteres gegebenenfalls durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy oder durch einen Rest der Formeln NR³⁴R³⁵ oder -O-CO-R³⁶ substituiert sein kann,

15

worin

20

R³⁴ und R³⁵ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeuten,

R³⁶ (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet,

25

oder

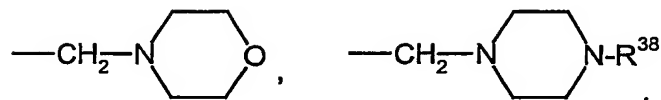
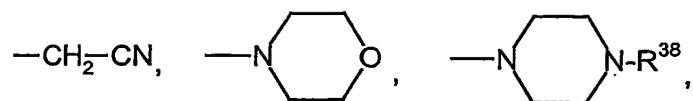
R⁴ für einen Rest der Formel -CO-R³⁷ steht,

worin

30

R³⁷ für einen Rest der Formeln

- 65 -



5 $-(\text{CH}_2)_c-\text{NR}^{39}\text{R}^{40}$ oder $-\text{CH}_2-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{41})(\text{OR}^{42})$ steht,

worin

R^{38} Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl bedeutet,

10 c entweder 0 oder 1 bedeutet,

R^{39} und R^{40} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

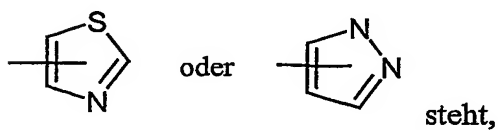
15

R^{41} und R^{42} gleich oder verschieden sind und (C_1-C_4) -Alkyl bedeuten,

oder

20

R^4 für einen Rest der Formel



der, im Falle des Pyrazols, auch über die N-Funktion, gegebenenfalls insgesamt bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Chlor, Trifluormethyl oder durch Phenyl substituiert ist, das seinerseits ein- oder mehrfach durch Chlor oder Trifluormethyl substituiert sein kann,

5

und/oder gegebenenfalls durch Cyclopentyl, Cyclohexyl, Pyrrol oder durch (C₁-C₁₂)-Alkyl substituiert ist, das seinerseits durch Cyano, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Amino oder durch Phenyl oder Nitro-substituiertes Phenyl substituiert sein kann,

10

und/oder gegebenenfalls durch -NR⁴³R⁴⁴, -NH-CO-CO-R⁴⁵, -NH-CO-R⁴⁶,

-NH-CO-CH₂-R⁴⁷, -CO-R⁴⁸ oder $\text{---N} \begin{array}{l} \text{NH} \\ \text{H} \end{array} \text{---}$ substituiert sein kann,

worin

15

R⁴³ und R⁴⁴ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Benzyl, (C₁-C₄)-Alkyl oder Phenyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Halogen oder Trifluormethyl substituiert ist,

20

R⁴⁵ (C₁-C₅)-Alkoxy bedeutet,

R⁴⁶ (C₁-C₅)-Alkyl oder Phenyl bedeutet,

R⁴⁷ Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy oder einen Rest der Formel -O-CO-R⁴⁹ bedeutet,

25

worin

R⁴⁹ (C₁-C₃)-Alkyl bedeutet

R⁴⁸ einen Rest der Formel $-\text{CH}_2\text{-CN}$ oder Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Chlor, Trifluormethyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert ist,

5

und ihre Tautomeren sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Hydrate und Prodrugs.

3. Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei in der allgemeinen Formel (I)

10

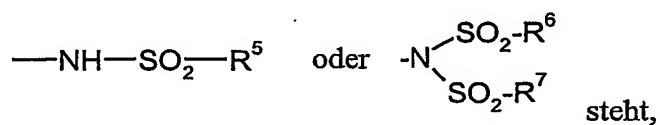
R¹ für (C₁-C₄)-Alkyl steht,

R² für Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder (C₁-C₁₀)-Alkyl steht,

15

R³ für (C₁-C₄)-Alkyl steht,

R⁴ für einen Rest der Formeln

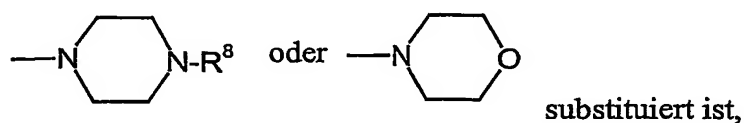


20

worin

R⁵, R⁶ und R⁷ gleich oder verschieden sind und Vinyl oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Trifluormethyl, Chlor, (C₁-C₄)-Alkoxy oder durch Reste der Formeln

25



worin

R^8 Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeutet,

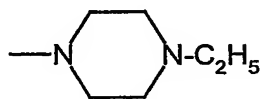
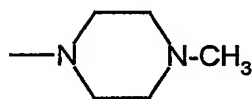
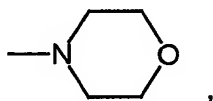
5 oder

R^5 , R^6 und/oder R^7 Phenyl bedeuten, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Cyano, (C_1-C_4) -Alkyl oder (C_1-C_4) -Alkoxy substituiert ist

10

oder

R^5 einen Rest der Formeln



bedeutet,

der gegebenenfalls bis zu 2-fach, gleich oder verschieden, durch Chlor oder (C_1-C_4) -Alkyl substituiert sein kann

20 oder

R^5 einen Rest der Formel $-NR^9R^{10}$ bedeutet,

worin

25

R^9 und R^{10} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C_1-C_4) -Alkyl oder Phenyl bedeuten,

oder

R⁴ für Carboxyl oder für einen Rest der Formeln



oder

-CO-R¹³ oder -O-R¹⁴ steht,

worin

R¹³ (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet,

R¹⁴ (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls bis zu 3-fach,
gleich oder verschieden, durch Hydroxy oder durch einen Rest
der Formel -NR¹⁵R¹⁶ substituiert ist,

worin

R¹⁵ und R¹⁶ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C₁-
C₄)-Alkyl, das seinerseits durch Phenyl substituiert sein kann,
bedeuten,

oder

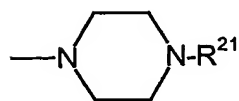
R⁴ für einen Rest der Formel -NH-CO-NR¹⁷R¹⁸ steht,

worin

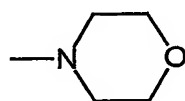
R¹⁷ und R¹⁸ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C₁-
C₄)-Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy
substituiert ist,

oder

R¹⁷ und R¹⁸ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden
sind, einen heterocyclischen Ring der Formeln



oder



bilden,

worin

R²¹ Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet,

oder

R¹⁷ und/oder R¹⁸ Phenyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Chlor,
Trifluorethyl oder durch -SCF₃ substituiert ist

oder

R¹⁷ Wasserstoff bedeutet und

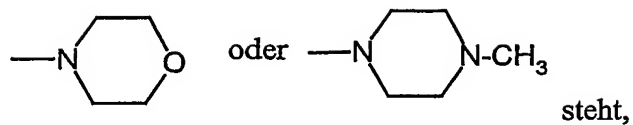
R¹⁸ einen Rest der Formel -SO₂-R²³ bedeutet,

worin

R²³ (C₁-C₄)-Alkyl oder Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch
Halogen substituiert ist,

oder für einen Rest der Formeln

- 71 -



oder

5

 R^4 für einen Rest der Formel $-\text{NH}-\text{CO}-R^{24}$ steht,

10

worin

R^{24} (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Phenyl substituiert ist, das seinerseits durch Hydroxy oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sein kann oder

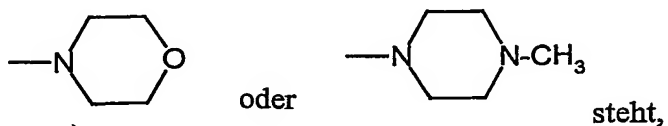
15

(C₁-C₄)-Alkyl gegebenenfalls durch einen Rest der Formel $-(\text{SO}_2)_b-R^{27}$ substituiert ist,

worin

20

b entweder 0 oder 1 ist und

 R^{27} für einen Rest der Formeln

25

oder

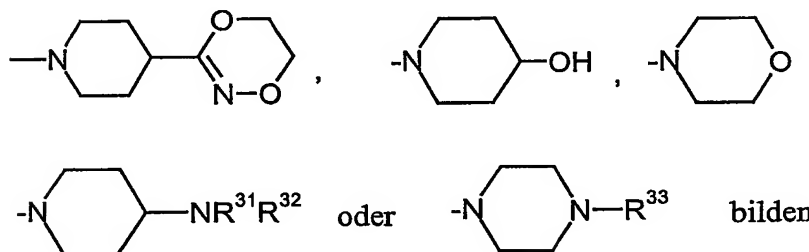
R⁴ für (C₁-C₆)-Alkyl steht, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Hydroxy, Phenyl oder durch Reste der Formeln -NR²⁸R²⁹ oder -O-CO-R³⁰ substituiert ist,

worin

R²⁸ und R²⁹ gleich oder verschieden sind, Wasserstoff, Phenyl oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy oder Phenyl substituiert ist,

oder

R²⁸ und R²⁹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring der Formeln



worin

R³¹ und R³² gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeuten

R³³ (C₁-C₄)-Alkyl, Benzyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-Alkylcarbonyl, Carboxyl, Pyridyl, Pyrimidyl oder Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert ist,

- 73 -

und

R^{30} (C₁-C₆)-Alkyl bedeutet,

5

oder

(C₁-C₆)-Alkyl gegebenenfalls durch Triazolyl substituiert ist, das seinerseits bis zu 2-fach, gleich oder verschieden, durch (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann, wobei letzteres gegebenenfalls durch Hydroxy oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sein kann,

10

worin

15

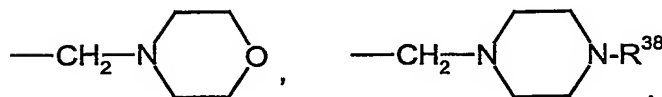
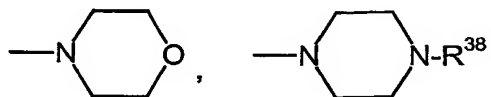
oder

R^4 für einen Rest der Formel $-\text{CO}-R^{37}$ steht,

worin

20

R^{37} für einen Rest der Formeln



25

oder $-(\text{CH}_2)_c-\text{NR}^{39}\text{R}^{40}$ steht,

- 74 -

worin

R^{38} Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl bedeutet,

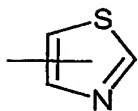
5 c entweder 0 oder 1 bedeutet,

R^{39} und R^{40} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

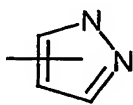
10

oder

R^4 für einen Rest der Formel



oder



steht,

15

der, im Falle des Pyrazols, auch über die N-Funktion, gegebenenfalls insgesamt bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Trifluormethyl oder durch Phenyl substituiert ist, das seinerseits ein- oder mehrfach durch Chlor oder Trifluormethyl substituiert sein kann,

20

und/oder gegebenenfalls durch Cyclopentyl, Cyclohexyl oder durch (C_1-C_6) -Alkyl substituiert ist, das seinerseits durch (C_1-C_4) -Alkoxy, Amino oder durch Phenyl substituiert sein kann,

25

und/oder gegebenenfalls durch $-NR^{43}R^{44}$, $-NH-CO-R^{46}$, $-NH-CO-CH_2-R^{47}$ oder $-CO-R^{48}$ substituiert sein kann,

worin

R⁴³ und R⁴⁴ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Benzyl, (C₁-C₄)-Alkyl oder Phenyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Halogen oder Trifluormethyl substituiert ist,

5

R⁴⁶ (C₁-C₄)-Alkyl oder Phenyl bedeutet,

R⁴⁷ Hydroxy oder (C₁-C₄)-Alkoxy bedeutet,

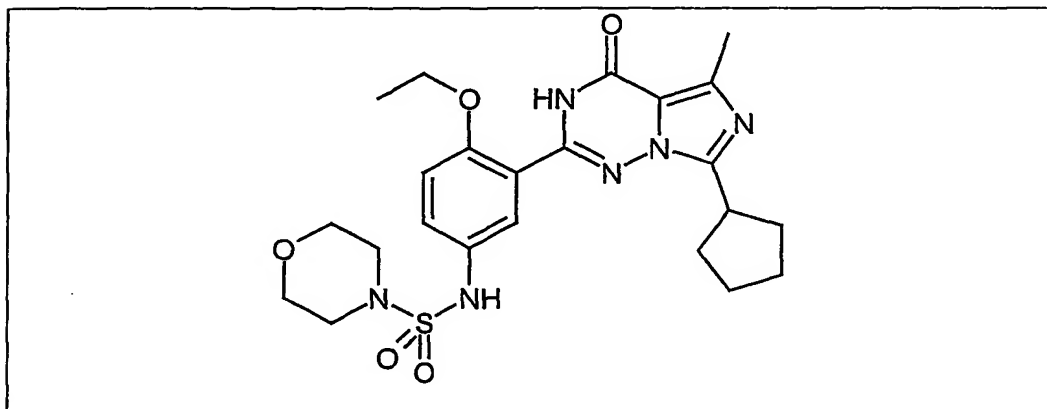
10

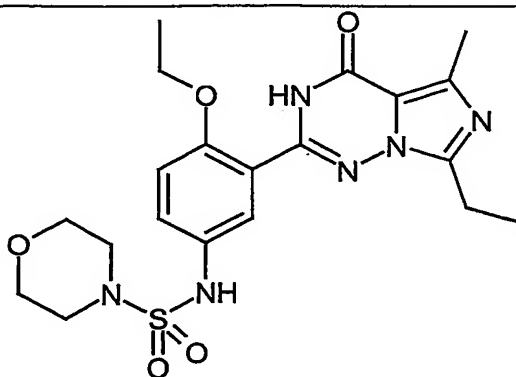
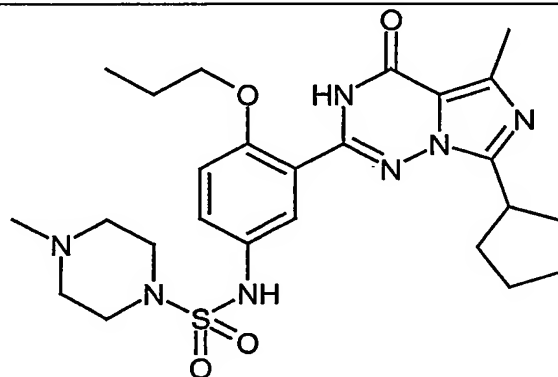
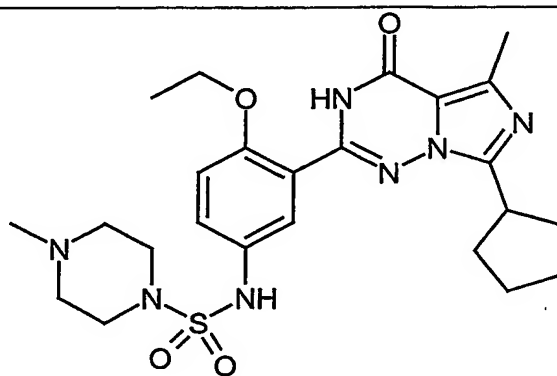
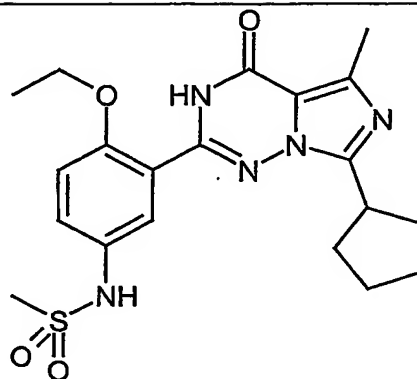
R⁴⁸ Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Chlor, Trifluormethyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert ist,

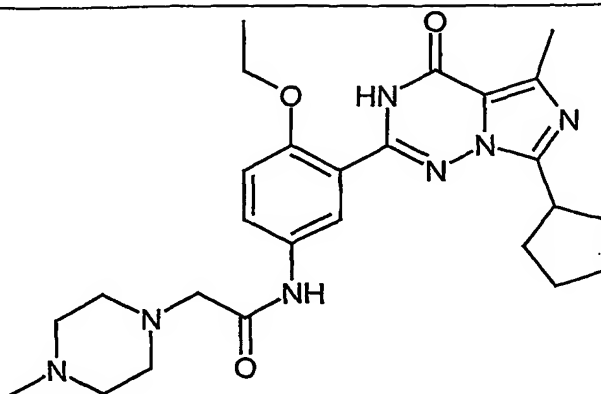
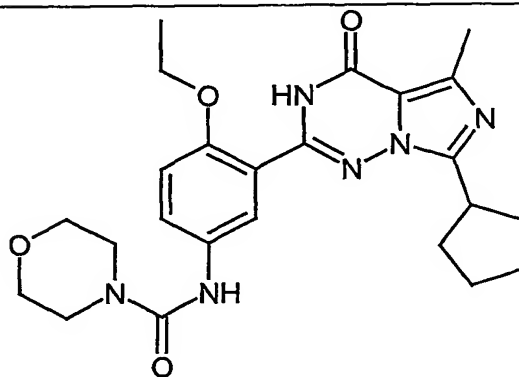
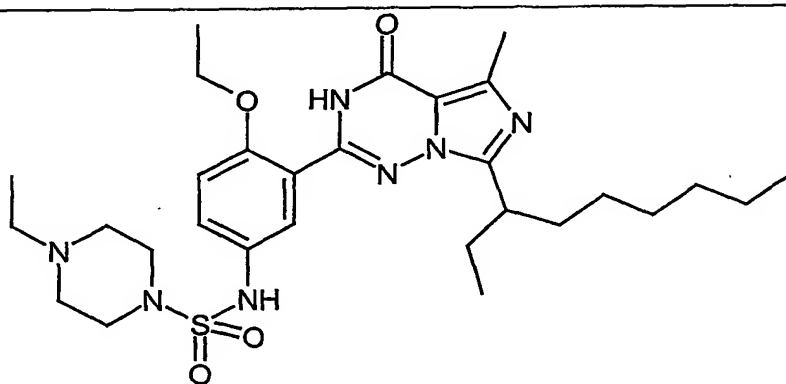
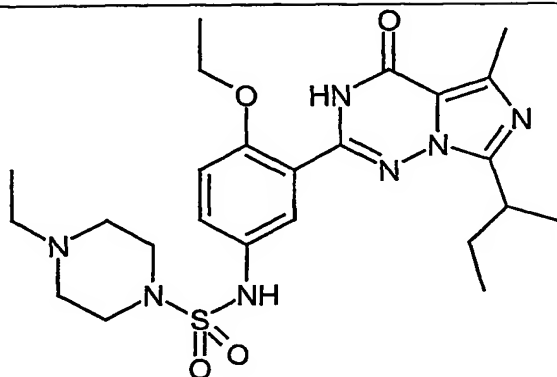
und ihre Tautomeren sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Hydrate und Prodrugs.

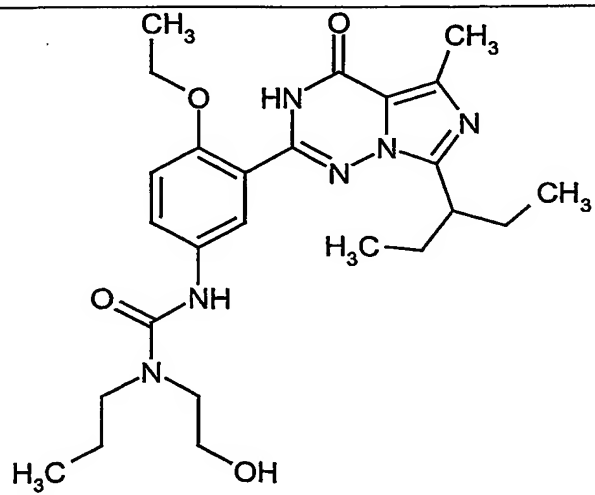
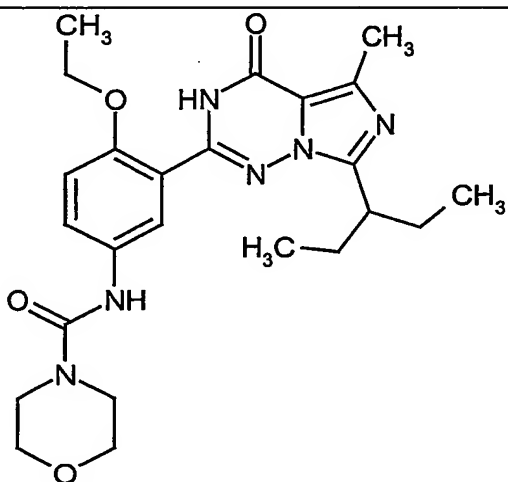
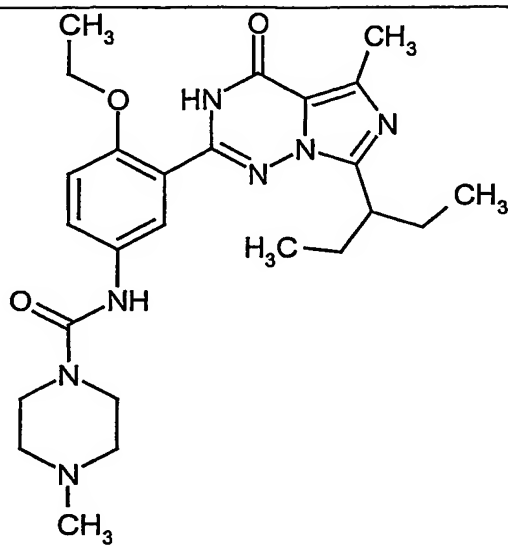
15

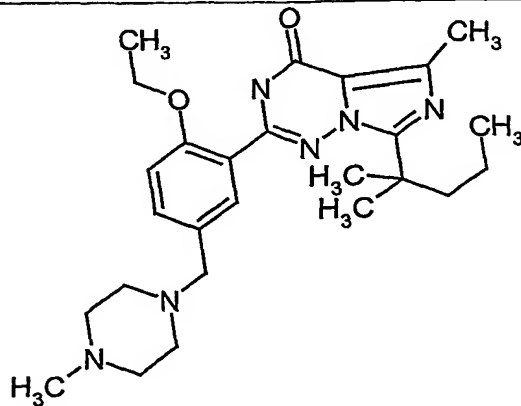
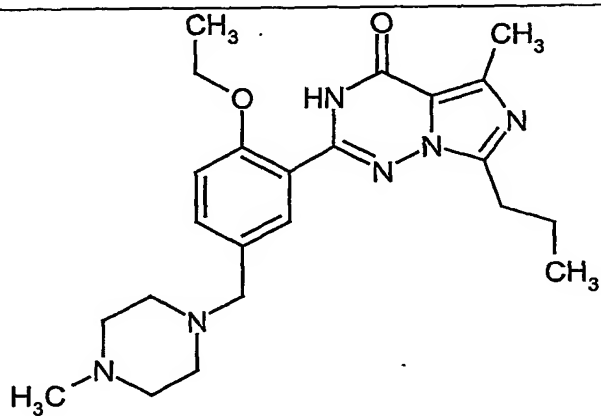
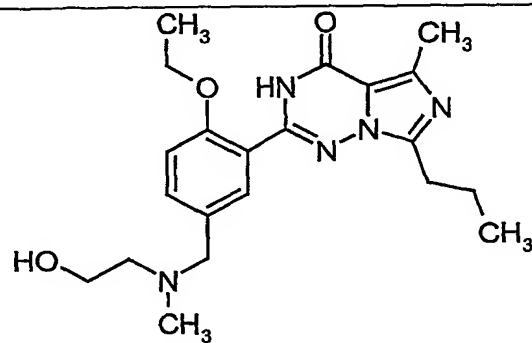
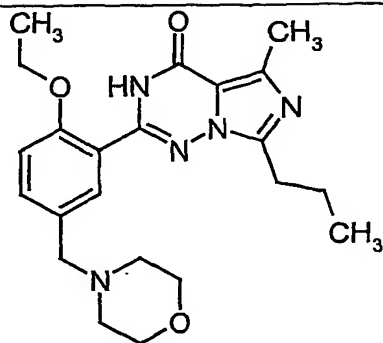
4. Verwendung gemäß Anspruch 1 von Verbindungen mit den folgenden Strukturen:

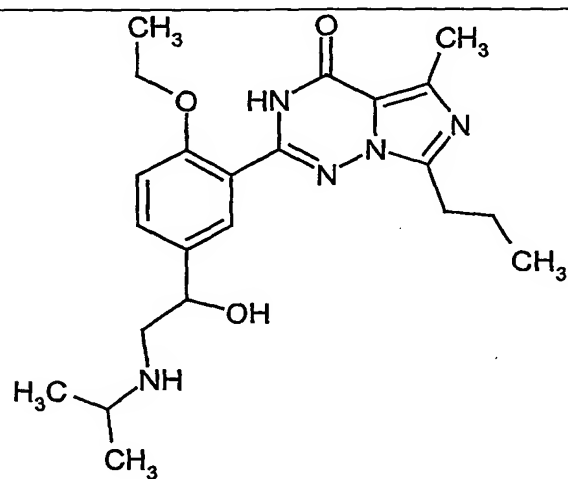
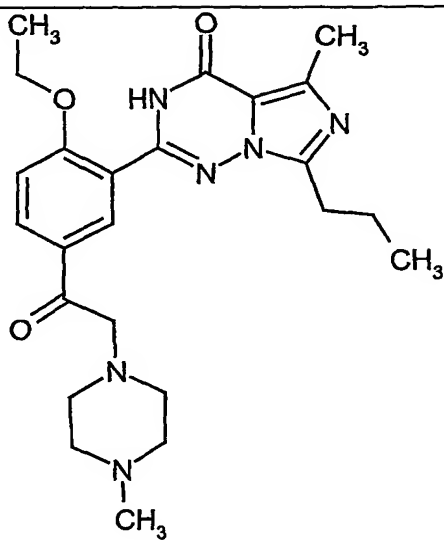
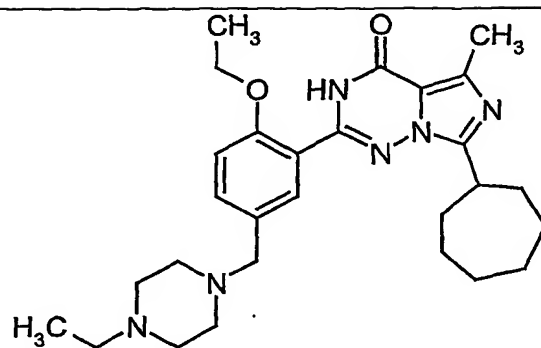


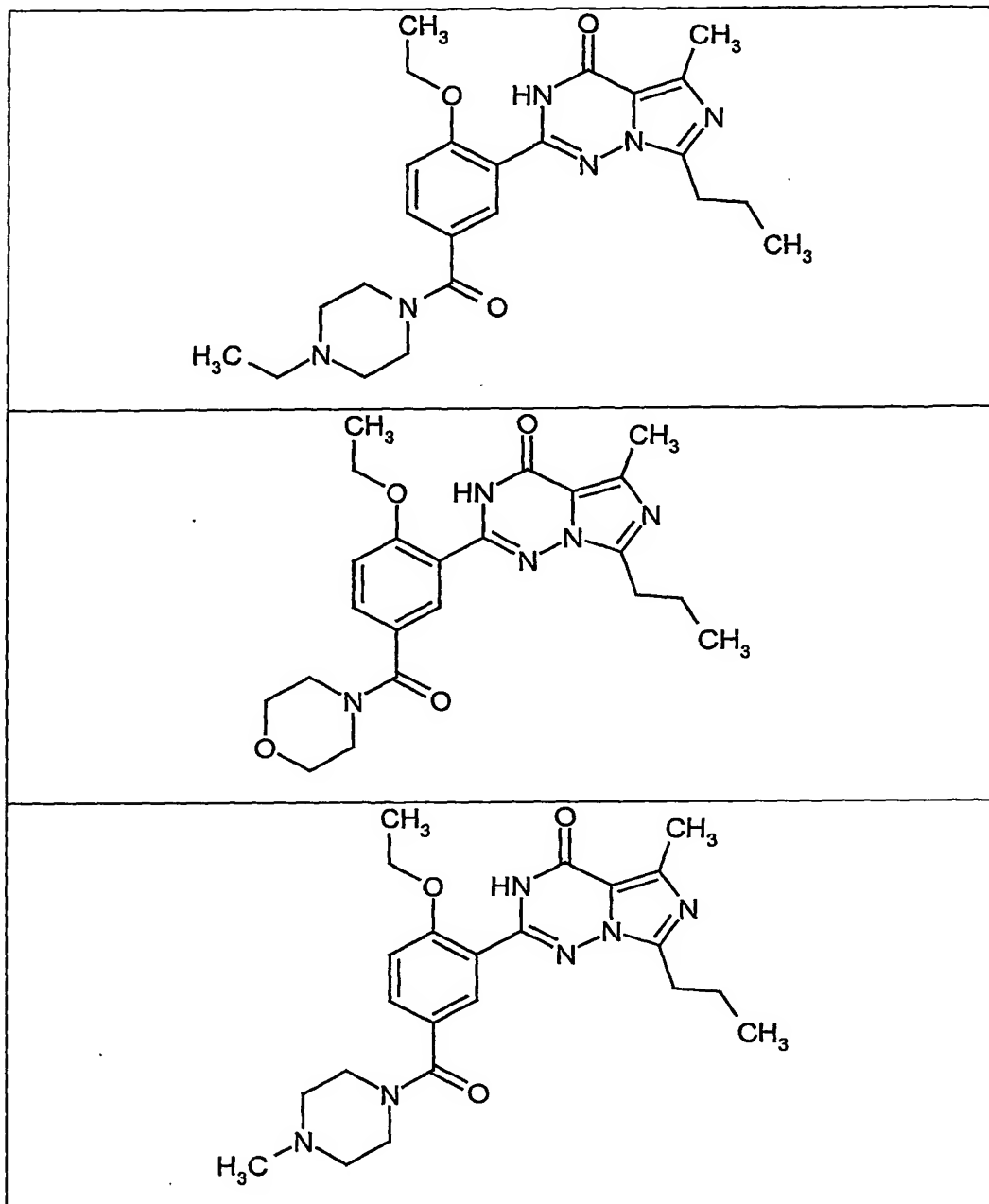












und ihre Tautomeren sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Hydrate und Prodrugs.

5. Verwendung von Verbindungen wie in den Ansprüchen 1 bis 4 definiert zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und/oder Behandlung von

Erkrankungen, die im Zusammenhang mit cGMP-regulierten Vorgängen stehen ('cGMP-related diseases').

- 5 6. Verwendung von Verbindungen wie in den Ansprüchen 1 bis 4 definiert zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krankheiten, bei denen durch eine Verbesserung der Microzirkulation eines Gewebes, das eine cGMP metabolisierende Phosphodiesterase enthaelt, eine Verbesserung und/oder Heilung des Krankheitsbildes erreicht werden kann.
- 10 7. Verwendung von Verbindungen wie in den Ansprüchen 1 bis 4 definiert zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von und/oder Prophylaxe von koronarer Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, pulmonalem Bluthochdruck, Blasenerkrankungen, Prostatahyperplasie, Nitrat-induzierte Toleranz, Augenerkrankungen wie Glaucom, zur Behandlung oder Prophylaxe von
- 15 zentraler retinaler oder posteriorer cilliarer Arterienokklusion, zentraler retinaler Venenokklusion, optischer Neuropathie wie anteriorer ischaemischer optischer Neuropathie und glaukomatoeser optischer Neuropathie, sowie von makulaerer Degeneration, Diabetes, zur Behandlung von Stoerungen der Peristaltik von Magen und Speiseröhre, weiblicher Infertilitaet, vorzeitigen
- 20 Wehen, Praeeklampsie, Alopecia, Psoriasis dem renalen Syndrom, zystischer Fibrose, Krebs, zur Verbesserung der Wahrnehmung, zur Verbesserung der Konzentrationsleistung, zur Verbesserung der Lern- und/oder Gedaechnisleistung.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/06611

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/53 A61P9/04 A61P17/06 A61P27/06 A61P9/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EP0-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| X | WO 01 64677 A (NIEWOEHNER ULRICH ;HANING HELMUT (DE); BAYER AG (DE); BISCHOFF ERW) 7 September 2001 (2001-09-07) cited in the application page 55, line 14,15,21,30 page 54, line 24-26 page 263, line 11-13 page 264, line 7 claims 1,4,7,8 | 1-7 |
| P,X | WO 02 079203 A (KEMP MARK IAN ;DACK KEVIN NEIL (GB); PFIZER LTD (GB); ALLERTON CHA) 10 October 2002 (2002-10-10) examples 1-3 page 50, line 5,23,25 | 1-3,5,6 |
| | -/- | |

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 October 2003

Date of mailing of the international search report

17/10/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Veronese, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/06611

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| P, X | WO 02 098880 A (ALONSO-ALIJA CRISTINA ;NIEWOEHNER ULRICH (DE); BAYER AG (DE); BISC) 12 December 2002 (2002-12-12) claims | 1 |
| A | WO 99 24433 A (NIEWOEHNER ULRICH ;HANING HELMUT (DE); SERNO PETER (DE); BAYER AG) 20 May 1999 (1999-05-20) cited in the application the whole document | 1-7 |
| A | WO 01 47928 A (NIEWOEHNER ULRICH ;HANING HELMUT (DE); BAYER AG (DE); BISCHOFF ERW) 5 July 2001 (2001-07-05) claims; examples | 1-7 |
| A | WO 01 47929 A (NIEWOEHNER ULRICH ;HANING HELMUT (DE); BAYER AG (DE); BISCHOFF ERW) 5 July 2001 (2001-07-05) claims; examples | 1-7 |
| A | SOMMER F ET AL: "VARDENAFIL" CURRENT OPINION IN INVESTIGATIONAL DRUGS, CURRENT DRUGS, LONDON, GB, vol. 3, no. 4, April 2002 (2002-04), pages 607-613, XP001119414 ISSN: 0967-8298 the whole document | 1-7 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/JP03/06611

| Patent document cited in search report | | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---|---------------------|---|--|
| WO 0164677 | A | 07-09-2001 | DE 10010067 A1 AU 4063701 A BR 0108853 A CA 2401834 A1 CN 1407986 T WO 0164677 A1 EP 1280805 A1 JP 2003525293 T | 06-09-2001 12-09-2001 29-04-2003 07-09-2001 02-04-2003 07-09-2001 05-02-2003 26-08-2003 |
| WO 02079203 | A | 10-10-2002 | WO 02079203 A1 US 2002177599 A1 | 10-10-2002 28-11-2002 |
| WO 02098880 | A | 12-12-2002 | WO 02098880 A1 | 12-12-2002 |
| WO 9924433 | A | 20-05-1999 | DE 19750085 A1 DE 19812462 A1 DE 19840289 A1 AT 213246 T AU 738675 B2 AU 1558799 A BG 104406 A BR 9812785 A CA 2309332 A1 CA 2395558 A1 CN 1278822 T DE 19881732 C1 DE 19881732 D2 DE 59803108 D1 DK 1049695 T3 DK 200000766 A EE 200000291 A WO 9924433 A1 EP 1174431 A2 EP 1049695 A1 ES 2172945 T3 FI 20001086 A GB 2346877 A ,B HR 20000292 A1 HU 0100394 A2 JP 3356428 B2 JP 2001522851 T JP 2002348290 A LU 90561 A1 NO 20002444 A NO 20021714 A NZ 504436 A PL 340400 A1 PT 1049695 T SE 0001745 A SI 1049695 T1 SK 7092000 A3 TR 200001338 T2 TW 513431 B US 6362178 B1 US 6566360 B1 ZA 9810297 A | 20-05-1999 30-09-1999 09-03-2000 15-02-2002 20-09-2001 31-05-1999 31-08-2001 10-10-2000 20-05-1999 20-05-1999 03-01-2001 31-01-2002 24-08-2000 21-03-2002 13-05-2002 09-05-2000 15-06-2001 20-05-1999 23-01-2002 08-11-2000 01-10-2002 09-05-2000 23-08-2000 30-04-2001 28-09-2001 16-12-2002 20-11-2001 04-12-2002 01-12-2000 11-05-2000 11-05-2000 31-08-2001 29-01-2001 31-07-2002 11-05-2000 30-06-2002 12-03-2001 21-08-2000 11-12-2002 26-03-2002 20-05-2003 20-05-1999 |
| WO 0147928 | A | 05-07-2001 | DE 19962928 A1 | 28-06-2001 |

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
SEE SUPPLEMENTAL SHEET
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of I.2

The current Claims 1-5 relate to a disproportionately large number of possible diseases. In fact they encompass so many alternatives that they appear unclear (and/or too broadly worded) to the extent that it is impossible to conduct a meaningful search. Therefore, the search was directed to the parts of the claims that can be considered clear (and/or concise), that is to the diseases specified in Claims 6 and 7.

The applicant is advised that claims or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established normally cannot be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subjects that have not been searched. This also applies to cases where the claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or where the applicant submits new claims in the course of the procedure under PCT Chapter II.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/06611

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 0147928 | A | DE 10003323 A1 | 02-08-2001 |
| | | AU 2842001 A | 09-07-2001 |
| | | BR 0017043 A | 07-01-2003 |
| | | CA 2395548 A1 | 05-07-2001 |
| | | CN 1434825 T | 06-08-2003 |
| | | WO 0147928 A2 | 05-07-2001 |
| | | EP 1244673 A2 | 02-10-2002 |
| | | JP 2003519150 T | 17-06-2003 |
| | | TR 200201638 T2 | 21-11-2002 |
| WO 0147929 | A | DE 19962927 A1 | 28-06-2001 |
| | 05-07-2001 | DE 10003296 A1 | 02-08-2001 |
| | | AU 2841801 A | 09-07-2001 |
| | | CA 2395410 A1 | 05-07-2001 |
| | | WO 0147929 A1 | 05-07-2001 |
| | | EP 1261609 A1 | 04-12-2002 |
| | | JP 2003519151 T | 17-06-2003 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/06611

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K31/53 A61P9/04 A61P17/06 A61P27/06 A61P9/12

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EP0-Internal

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|--|--------------------|
| X | WO 01 64677 A (NIEWOEHNER ULRICH ;HANING HELMUT (DE); BAYER AG (DE); BISCHOFF ERW) 7. September 2001 (2001-09-07) in der Anmeldung erwähnt Seite 55, Zeile 14,15,21,30 Seite 54, Zeile 24-26 Seite 263, Zeile 11-13 Seite 264, Zeile 7 Ansprüche 1,4,7,8 | 1-7 |
| P,X | WO 02 079203 A (KEMP MARK IAN ;DACK KEVIN NEIL (GB); PFIZER LTD (GB); ALLERTON CHA) 10. Oktober 2002 (2002-10-10) Beispiele 1-3 Seite 50, Zeile 5,23,25 --- -/- | 1-3,5,6 |

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"G" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

8. Oktober 2003

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

17/10/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Veronese, A

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/06611

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|---|--------------------|
| P,X | WO 02 098880 A (ALONSO-ALIJA CRISTINA ;NIEWOEHNER ULRICH (DE); BAYER AG (DE); BISC) 12. Dezember 2002 (2002-12-12) Ansprüche ---- | 1 |
| A | WO 99 24433 A (NIEWOEHNER ULRICH ;HANING HELMUT (DE); SERNO PETER (DE); BAYER AG) 20. Mai 1999 (1999-05-20) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument ---- | 1-7 |
| A | WO 01 47928 A (NIEWOEHNER ULRICH ;HANING HELMUT (DE); BAYER AG (DE); BISCHOFF ERW) 5. Juli 2001 (2001-07-05) Ansprüche; Beispiele ---- | 1-7 |
| A | WO 01 47929 A (NIEWOEHNER ULRICH ;HANING HELMUT (DE); BAYER AG (DE); BISCHOFF ERW) 5. Juli 2001 (2001-07-05) Ansprüche; Beispiele ---- | 1-7 |
| A | SOMMER F ET AL: "VARDENAFIL" CURRENT OPINION IN INVESTIGATIONAL DRUGS, CURRENT DRUGS, LONDON, GB, Bd. 3, Nr. 4, April 2002 (2002-04), Seiten 607-613, XP001119414 ISSN: 0967-8298 das ganze Dokument ----- | 1-7 |

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr. _____
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
2. ☒ Ansprüche Nr. _____
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
3. ☐ Ansprüche Nr. _____
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. _____
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt: _____

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Die geltenden Patentansprüche 1-5 beziehen sich auf eine unverhältnismäßig große Zahl möglicher Krankheiten. In der Tat umfassen sie so viele Wahlmöglichkeiten daß sie im Sinne von Art. 6 PCT in einem solchen Maße unklar (und/oder zu weitläufig gefasst) erscheinen, als daß sie eine sinnvolle Recherche ermöglichen. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, die als klar (und/oder knapp gefaßt) gelten können, nämlich für die Krankheiten die im Patentansprüche 6-7 genannt sind.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationale Aktenzeichen

PCT/EP 03/06611

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|--|---|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| WO 0164677 | A | 07-09-2001 | DE 10010067 A1 | 06-09-2001 |
| | | | AU 4063701 A | 12-09-2001 |
| | | | BR 0108853 A | 29-04-2003 |
| | | | CA 2401834 A1 | 07-09-2001 |
| | | | CN 1407986 T | 02-04-2003 |
| | | | WO 0164677 A1 | 07-09-2001 |
| | | | EP 1280805 A1 | 05-02-2003 |
| | | | JP 2003525293 T | 26-08-2003 |
| WO 02079203 | A | 10-10-2002 | WO 02079203 A1 | 10-10-2002 |
| | | | US 2002177599 A1 | 28-11-2002 |
| WO 02098880 | A | 12-12-2002 | WO 02098880 A1 | 12-12-2002 |
| WO 9924433 | A | 20-05-1999 | DE 19750085 A1 | 20-05-1999 |
| | | | DE 19812462 A1 | 30-09-1999 |
| | | | DE 19840289 A1 | 09-03-2000 |
| | | | AT 213246 T | 15-02-2002 |
| | | | AU 738675 B2 | 20-09-2001 |
| | | | AU 1558799 A | 31-05-1999 |
| | | | BG 104406 A | 31-08-2001 |
| | | | BR 9812785 A | 10-10-2000 |
| | | | CA 2309332 A1 | 20-05-1999 |
| | | | CA 2395558 A1 | 20-05-1999 |
| | | | CN 1278822 T | 03-01-2001 |
| | | | DE 19881732 C1 | 31-01-2002 |
| | | | DE 19881732 D2 | 24-08-2000 |
| | | | DE 59803108 D1 | 21-03-2002 |
| | | | DK 1049695 T3 | 13-05-2002 |
| | | | DK 200000766 A | 09-05-2000 |
| | | | EE 200000291 A | 15-06-2001 |
| | | | WO 9924433 A1 | 20-05-1999 |
| | | | EP 1174431 A2 | 23-01-2002 |
| | | | EP 1049695 A1 | 08-11-2000 |
| | | | ES 2172945 T3 | 01-10-2002 |
| | | | FI 20001086 A | 09-05-2000 |
| | | | GB 2346877 A ,B | 23-08-2000 |
| | | | HR 20000292 A1 | 30-04-2001 |
| | | | HU 0100394 A2 | 28-09-2001 |
| | | | JP 3356428 B2 | 16-12-2002 |
| | | | JP 2001522851 T | 20-11-2001 |
| | | | JP 2002348290 A | 04-12-2002 |
| | | | LU 90561 A1 | 01-12-2000 |
| | | | NO 20002444 A | 11-05-2000 |
| | | | NO 20021714 A | 11-05-2000 |
| | | | NZ 504436 A | 31-08-2001 |
| | | | PL 340400 A1 | 29-01-2001 |
| | | | PT 1049695 T | 31-07-2002 |
| | | | SE 0001745 A | 11-05-2000 |
| | | | SI 1049695 T1 | 30-06-2002 |
| | | | SK 7092000 A3 | 12-03-2001 |
| | | | TR 200001338 T2 | 21-08-2000 |
| | | | TW 513431 B | 11-12-2002 |
| | | | US 6362178 B1 | 26-03-2002 |
| | | | US 6566360 B1 | 20-05-2003 |
| | | | ZA 9810297 A | 20-05-1999 |
| WO 0147928 | A | 05-07-2001 | DE 19962928 A1 | 28-06-2001 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/06611

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| WO 0147928 | A | DE 10003323 A1 | 02-08-2001 |
| | | AU 2842001 A | 09-07-2001 |
| | | BR 0017043 A | 07-01-2003 |
| | | CA 2395548 A1 | 05-07-2001 |
| | | CN 1434825 T | 06-08-2003 |
| | | WO 0147928 A2 | 05-07-2001 |
| | | EP 1244673 A2 | 02-10-2002 |
| | | JP 2003519150 T | 17-06-2003 |
| WO 0147929 | A | TR 200201638 T2 | 21-11-2002 |
| | | DE 19962927 A1 | 28-06-2001 |
| | | DE 10003296 A1 | 02-08-2001 |
| | | AU 2841801 A | 09-07-2001 |
| | | CA 2395410 A1 | 05-07-2001 |
| | | WO 0147929 A1 | 05-07-2001 |
| | | EP 1261609 A1 | 04-12-2002 |
| | | JP 2003519151 T | 17-06-2003 |

VERTRAG FÜR DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)


(Rationalisierter Bericht gemäß Beschluß des Präsidenten des EPA veröffentlicht im ABl 11/2001)

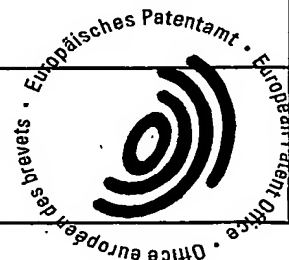
REC'D 05 MAY 2004

WIPO PCT

| | | |
|---|--|---|
| Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts LEA36197-WO Lin | WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416) | |
| Internationales Aktenzeichen PCT/EP03/06611 | Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 24/06/2003 | Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 03/07/2002 |
| Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K31/53 | | |
| Anmelder BAYER HEALTHCARE AG et al. | | |

| |
|---|
| <p>1. Der internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.</p> <p>2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt <u>2</u> Blätter einschließlich dieses Deckblatts.</p> <p><input type="checkbox"/> Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsvorschriften zum PCT)</p> <p>Diese Anlagen umfassen insgesamt _____ Blätter.</p> |
| <p>3. Dieser Bericht enthält Angaben und die entsprechenden Seiten zu folgenden Punkten:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Grundlage des Berichts</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priorität</p> <p>III <input checked="" type="checkbox"/> Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit</p> <p>IV <input type="checkbox"/> Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung</p> <p>VI <input type="checkbox"/> Bestimmte angeführte Unterlagen</p> <p>VII <input type="checkbox"/> Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung</p> <p>VIII <input type="checkbox"/> Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung</p> |

| | |
|--|--|
| Datum der Einreichung des Antrags 19/01/2004 | Datum der Fertigstellung dieses Berichts 28/04/2004 |
| Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465 | Bevollmächtigter Bediensteter SEEGERT K Tel. (+49-89) 2399 2828 |



I. Grundlage des Berichts

Grundlage dieses Berichtes sind die Anmeldungsunterlagen in der ursprünglich eingereichten Fassung.

III. Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

Die Frage, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend und gewerblich anwendbar anzusehen ist, war nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung für die nicht recherchierten Ansprüche (Artikel 17(2)(a) oder (3) und Regel 66.1(e) PCT; siehe auch internationaler Recherchenbericht).

V. Begründete Feststellung nach Regel 66.2(a)(ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit

Soweit die internationaler vorläufige Prüfung durchgeführt wurde (s. Punkt III oben), ist folgendes anzumerken:

In Anbetracht der im internationalen Recherchenbericht angeführten Unterlagen wird festgestellt, daß die Erfindung, wie sie in mindestens einigen von den Ansprüchen gekennzeichnet ist, die in Artikel 33(1) PCT aufgeführten Kriterien allem Anschein nach nicht erfüllt, d.h. nicht als neu und/oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend anzusehen ist (siehe internationaler Recherchenbericht, insbesondere die mit X und/oder Y angeführten Unterlagen und die entsprechenden Anspruchsnummern).

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/EP2003/006611



PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

| | | |
|--|---|---|
| Applicant's or agent's file reference LEA36197-WO | FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416) | |
| International application No. PCT/EP2003/006611 | International filing date (day/month/year) 24 June 2003 (24.06.2003) | Priority date (day/month/year) 03 July 2002 (03.07.2002) |
| International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 31/53 | | |
| Applicant BAYER HEALTHCARE AG | | |

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 2 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

| | |
|--|---|
| Date of submission of the demand 19 January 2004 (19.01.2004) | Date of completion of this report 28 April 2004 (28.04.2004) |
| Name and mailing address of the IPEA/EP | Authorized officer |
| Facsimile No. | Telephone No. |

I. Basis of the report

The basis of international preliminary examination report is the application as originally filed.

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The question of whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step, or to be industrially applicable has not been the subject of the international preliminary examination in respect of the claims which have not been searched (Article 17(2)(a) or (3) and Rule 66.1(e) PCT; see also international search report).

V. Reasoned statement under Article 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

To the extent that the international preliminary examination has been carried out (see item III above), the following is pointed out:

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in at least some of the claims, which have been the subject of an international search report, does not appear to meet the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. does not appear to be novel and/or to involve an inventive step (see international search report, in particular the documents cited X and/or Y and corresponding claim references).